

Dehydrierungsreaktionen an Disubstituierten Benzol- und Indolderivaten

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Walter Nestle
aus Friedrichshafen

Berlin 1972

Dehydrierungsreaktionen an Disubstituierten Benzol- und Indolderivaten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Walter Nestle

aus Friedrichshafen

Berlin 1972

Tag der mündlichen Prüfung: 25. August 1972

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Möhrle

2. Berichterstatter: Professor Dr. K.-H. Frömming



MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550808_0037

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle angefertigt.

Für seine großzügige Unterstützung sowie seine ständige Bereitschaft zur Diskussion aller Probleme, die sich im Zusammenhang mit der Arbeit ergaben, möchte ich sehr herzlich danken.

Mein Dank gilt gleichzeitig Herrn Prof. Dr. Harry Auterhoff, Herrn Prof. Dr. G. Schenck und Herrn Prof. Dr. K. -H. Frömming.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
I. Reaktionen von mehrwertigen Phenolen und Phenolaminen mit Perjodat	3
1. Oxidation von o-Aminophenol	5
2. Oxidation von o-Phenylendiamin	11
II. Reaktionen von Indolderivaten mit Perjodat	16
1. Modellversuche an nichtbasisch 3- und 2,3-substituierten Indolen	16
2. Oxidation von basisch substituierten Indolen	19
a. Yohimbin	19
b. Reserpin	30
c. Mebhydrolinum	37
III. Dehydrierungen von basisch substituierten Indol-derivaten mit Quecksilber(II)-äthylendiamintetra-acetat	57
1. Yohimbin	58
2. Reserpin	60
3. Mebhydrolinum	64
Zusammenfassung	71
Beschreibung der Versuche	74
Literaturverzeichnis	107

Einleitung und Problemstellung

Die sogenannten "glykolspaltenden Reagenzien" zeigen zwar eine relativ große Spezifität, aber neuere Untersuchungen ergaben, daß keineswegs nur 1,2-Diole von diesen Reagenzien angegriffen werden, sondern je nach Art des Oxidans auch noch andere funktionelle Gruppen.

Für Perjodsäure und Perjodate interessieren hierbei Umsetzungen mit mehrwertigen Phenolen und Phenoläthern, funktionellen Aminen, Schwefelverbindungen und Indolderivaten.

Bei den o- und p-Diphenolen sowie den Phenolmonoäthern war von Adler und Mitarbeiter die Oxidation bzw. Spaltung zu o- bzw. p-Chinonen entdeckt worden ¹⁾. Von Möhrle und Haug wurde eine analoge Spaltung von Aminophenoläthern beobachtet ²⁾. Dagegen ist noch nicht bekannt, inwieweit entsprechend o-Chinonimine bzw. o-Chinondiimine entstehen und "in situ" weiterreagieren.

Bei Indolderivaten trat in manchen Fällen eine Spaltung der 2,3-Doppelbindung bzw. eine Oxidation eines 2-Substituenten ein ³⁾. Ungeklärt ist das Verhalten bei mehreren Möglichkeiten des Angriffs im selben Molekül.

Ziel der Arbeit war es daher:

1. Die Oxidation von o-Aminophenolen zu untersuchen und festzustellen, ob eine weitgehend unspezifische Oxidation eintritt oder ob o-chinoide Verbindungen entstehen, die gleichzeitig mit den Ausgangssubstanzen in einer Art Michael-Addition reagieren können. Dieselbe Fragestellung sollte bei der Reaktion von entsprechenden aromatischen o-Diaminen zugrunde gelegt werden.

1) E. Adler und R. Magnusson, Acta chem. scand. 13, 505 (1959)

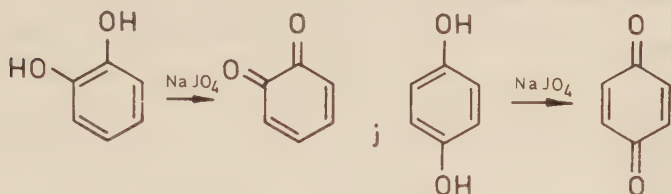
2) H. Möhrle und W. Haug, Arch. Pharmaz. 301, 66 (1967)

3) L.J. Dolby und D.L. Booth, J. Amer. chem. Soc. 88, 1049 (1966)

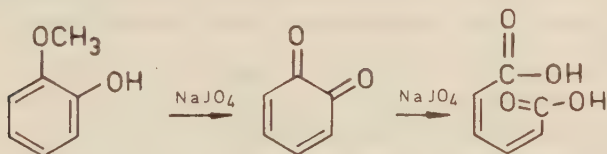
2. Bei einer Reihe von arzneilich wichtigen, basischen Indol-Derivaten zu ermitteln, ob der Angriff selektiv am basischen Stickstoff oder an der Indol-Doppelbindung erfolgt oder ob beide Zentren evtl. mit verschiedenen Geschwindigkeiten reagieren. Da hierbei zusätzlich sterische Faktoren wesentlich sein können, müssen cis- und trans-Chinolizidin-Systeme in die Untersuchungen eingeschlossen werden.
3. Es sollten Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-Verbindungen durchgeführt werden, da hierbei der Angriffspunkt und der sterische Verlauf eindeutig ist. Gleichzeitig werden damit notwendige Vergleichssubstanzen für die Perjodat-Untersuchungen zugänglich, und es mußte auch ein Vergleich der Reaktionstypen möglich sein.

I. REAKTIONEN VON MEHRWERTIGEN PHENOLEN UND PHENOLAMINEN MIT PERJODAT

Die Oxidation von Diphenolen und deren Monoäthern mit Natriummetaperjodat wurde von Adler und Mitarbeiter ¹⁾ untersucht. Danach reagieren die o- und p-Diphenole in einem ersten raschen Schritt zu o- bzw. zu p-Chinonen:



Bei der Oxidation von Guajacol erhielt Adler zunächst unter Ätherspaltung das o-Benzochinon, das bei weiterer Einwirkung von Perjodat langsamer zur cis-cis Muconsäure oxidiert wurde:



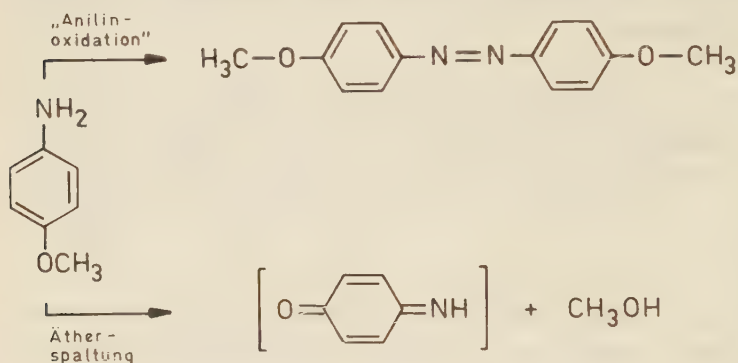
Nachdem Kawashiro ^{4) 5)} bei Arylamin-N-Glykosiden Überwerte gefunden hatte und dies auf die Aglyka zurückführen konnte, untersuchte Tanabe ⁶⁾ eine Reihe stickstoffs substituierter Aromaten, bei denen er ebenfalls einen Perjodatverbrauch feststellen konnte.

4) J. Kawashiro, H. Tanabe und T. Okada, J. pharmac. Soc. Japan 73, 722 (1953)

5) J. Kawashiro, J. pharmac. Soc. Japan 73, 943 (1953)

6) H. Tanabe, J. pharmac. Soc. Japan 76, 1023 (1956)

Möhrle ²⁾ beobachtete dann, daß bei Anisidinen und entsprechenden N-substituierten Derivaten neben der üblichen "Anilin-Oxidation" zu Azoverbindungen und ähnlichen Oxidationsprodukten in etwa 20 Prozent eine Aetherspaltung stattfindet unter Bildung von Chinonimininen, die aber nicht gefaßt werden können, da sie sofort weiterreagieren:



Es interessierte nun, ob o-Aminophenole bzw. o-Diaminobenzole bei der Dehydrierung über die Chinonimin- bzw. Chinondiiminstufe

- a) durch Hydrolyse in die o-Chinone übergehen, oder ob
- b) durch eine Addition nucleophiler Ausgangssubstanz an die Chinonimin-Derivate, Phenoxazon- oder Phenazinverbindungen entstehen ⁷⁾.

7) H. - W. Wanzlick, Angew. Chem. 76, 313 (1964)

1. Oxidation von o-Aminophenol

Der Verbrauch an Natriummetaperjodat wurde bei etwa dreifachem Überschuß des Oxidationsmittels nach der Arsenitmethode bestimmt, da eventuell Chinone als mögliche Reaktionsprodukte das Thiosulfatverfahren stören ¹⁾.

Für o-Aminophenol ergab sich nach 24 Stunden ein Verbrauch von 1,8 Mol Natriummetaperjodat pro Mol Substanz. Dabei war die Reaktionsgeschwindigkeit in Wasser und in Dimethylformamid nahezu gleich.

o-Aminophenol	5 min	30 min	1 h	6 h	24 h
in Dimethylformamid	0,80	1,20	1,53	1,60	1,74
in Wasser	1,10	1,41	1,56	1,64	1,83

Tabelle 1: Perjodatverbrauch in Mol pro Mol Substrat

Aus der Abhängigkeit des Perjodatverbrauchs von der Zeit kann geschlossen werden, daß zunächst das Chinonimin entsteht. Eine weitergehende Reaktion unter Ringspaltung analog der Guajakol-Oxidation ist zumindest quantitativ nicht möglich, da hierfür 2 Mol Perjodat nötig wären. Beim Guajakol werden innerhalb 2 Stunden fast 3 Mol Oxidans verbraucht, während beim o-Aminophenol bei etwa 1,5 Mol eine gewisse Sättigung eintritt. Es liegt also mit Sicherheit keine Ähnlichkeit der Folgereaktion vor.

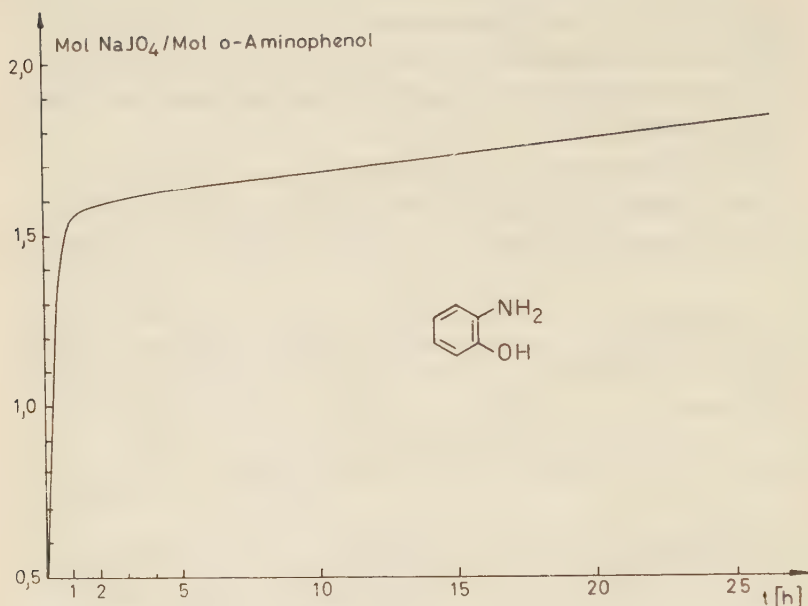


Diagramm 1

Entsprechend dem titrimetrisch ermittelten Verbrauch wurden daher präparative Ansätze im Verhältnis o-Aminophenol zu Natriummetajodat wie 2 : 3, sowohl in Dimethylformamid als auch in wässrigem Milieu durchgeführt.

Die Aufarbeitung ergab in beiden Fällen ein dc uneinheitliches Reaktionsprodukt. Es war insgesamt eine dunkelrotbraune Masse, die zum großen Teil sublimiert werden konnte. Das Sublimat ließ sich anschließend aus Äthanol umkristallisieren und war dc einheitlich. Es handelte sich in beiden Fällen um dieselbe Substanz für die aufgrund der Elementaranalyse die Zusammensetzung $C_{12}H_8N_2O_2$ ermittelt wurde.

Das IR-Spektrum in KBr zeigt bei 3410 cm^{-1} eine NH- und bei 3300 cm^{-1} eine etwas schwächere OH-Valenzschwingung. Zwischen $1655 - 1400\text{ cm}^{-1}$ sind mehrere intensive Banden vorhanden. H. Musso ⁸⁾ hat bei Phenoxazon-Derivaten umfangreiche IR-spektroskopische Untersuchungen angestellt. Danach ist das aus o-Aminophenol mit Natriummetaperjodat erhaltene Oxidationsprodukt identisch mit dem 3-Amino-phenoxazon-(2) (I).

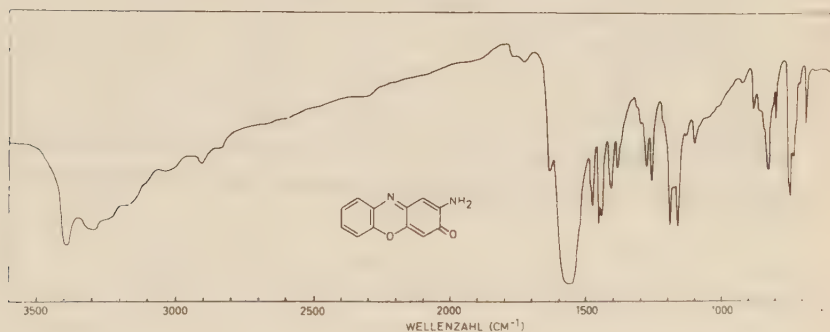


Abb. 1: IR-Spektrum von 3-Amino-phenoxazon-(2) in KBr

8) H. Musso und H. -G. Matthies, Chem. Ber. 90, 1814 (1957)

Die Abb. 2 zeigt das in DMSO aufgenommene NMR-Spektrum von 3-Amino-phenoxazon-(2). Die aromatischen Protonen $H_{(a)}$ bis $H_{(d)}$ erscheinen als Multipllett von $\delta = 7,45$ bis $7,85$ ppm.

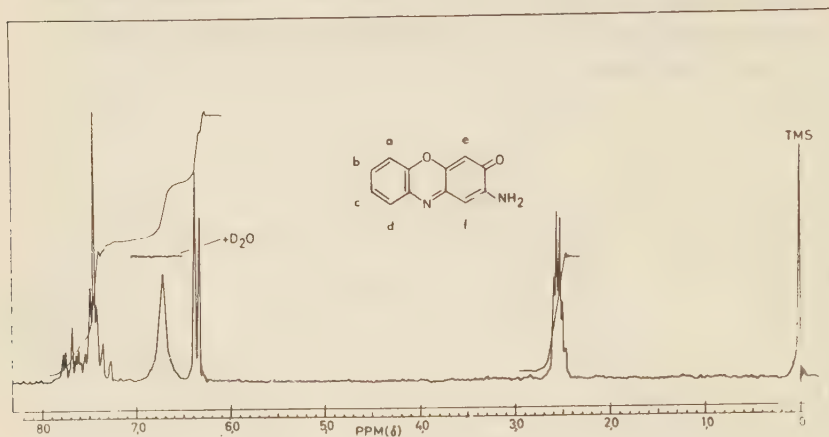


Abb. 2: NMR-Spektrum von 3-Amino-phenoxazon-(2) in DMSO-d₆.

Die Protonen der Aminogruppe geben ein breites Singulett bei $\delta = 6,55 - 6,90$ ppm und sind mit D₂O austauschbar. Die Lage bei relativ tiefem Feld ist nicht überraschend, da vergleichsweise 2-Amino-p-benzochinone ⁹⁾ eine stark abgeschwächte Basizität und

9) L. F. Fieser und M. Fieser, Organische Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1965 (S. 1042)

aufgrund des Vinylogieprinzips eher Säureamidcharakter aufweisen. Jeweils ein scharfes Singulett bei $\delta = 6,33$ bzw. $6,38$ ppm bilden die beiden Protonen $H_{(e)}$ und $H_{(f)}$ des Chinoniminringes.

Die Identität der isolierten Substanz mit 3-Amino-phenoxazon-(2) konnte mit einem authentischen, durch Oxidation mit Quecksilberoxid aus o-Aminophenol ¹⁰⁾ hergestellten Präparat durch deckungsgleiche Spektren und unveränderten Mischschmelzpunkt bewiesen werden.

Die Ausbeute nach der Umkristallisation war in wässrigem Milieu mit 47 % d. Th. höher als in Dimethylformamid mit 30 % d. Th. Dafür dürfte vor allem die sehr gute Löslichkeit des Oxidationsprodukts in Dimethylformamid verantwortlich sein.

Es ist nicht möglich, die Ausbeuten der Perjodatoxidation mit den durch Quecksilberoxid- ¹⁰⁾ oder Luftoxidation ¹¹⁾ erhaltenen Mengen zu vergleichen, da in diesen älteren Literaturstellen keine Angaben gemacht sind.

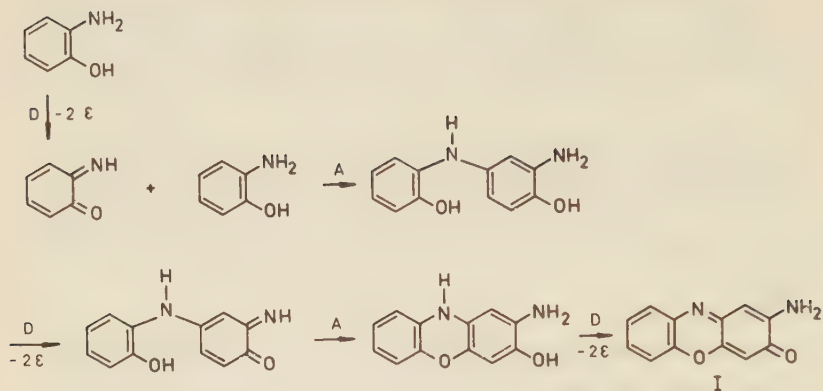
Die geringe Ausbeute von Ikekawa und Mitarbeiter ¹²⁾ von 7 % d. Th. bei der Oxidation mit Quecksilberoxid ist auf die kurze Reaktionszeit und die veränderte Aufarbeitung zurückzuführen, denn bei einem eigenen Versuch konnten 27 % d. Th. an 3-Aminophenoxazon-(2) erhalten werden.

Der Reaktionsablauf muß weitgehend dem Prinzip "Dehydrierung-Addition-Dehydrierung-Addition-Dehydrierung" ⁷⁾ entsprechen:

10) O. Fischer und O. Jonas, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 2784 (1894)

11) F. Kehrmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 134 (1906)

12) T. Ikekawa, N. Uehara und T. Okuda, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 16, 1705 (1968)



Daraus erklärt sich zwanglos der Perjodatverbrauch und das Reaktionsprodukt. Es findet also eine "in situ"-Reaktion des Oxidationsprodukts mit der Ausgangssubstanz statt.

2. Oxidation von o-Phenylendiamin

Als Modellverbindung für die o-Diaminobenzole wurde o-Phenylendiamin mit etwa dreifachem Überschuß an Natriummetaperjodat oxidiert und nach der Arsenitmethode titrimetrisch bestimmt. Die Oxidationsgeschwindigkeit war etwas größer als beim o-Aminophenol und die Sättigung trat hier bei 2 Mol ein.

o-Phenylendiamin	5 min	30 min	1 h	6 h	24 h
in Wasser	1,20	1,53	1,89	2,00	2,05

Tabelle 2: Perjodatverbrauch in Mol pro Mol Substrat

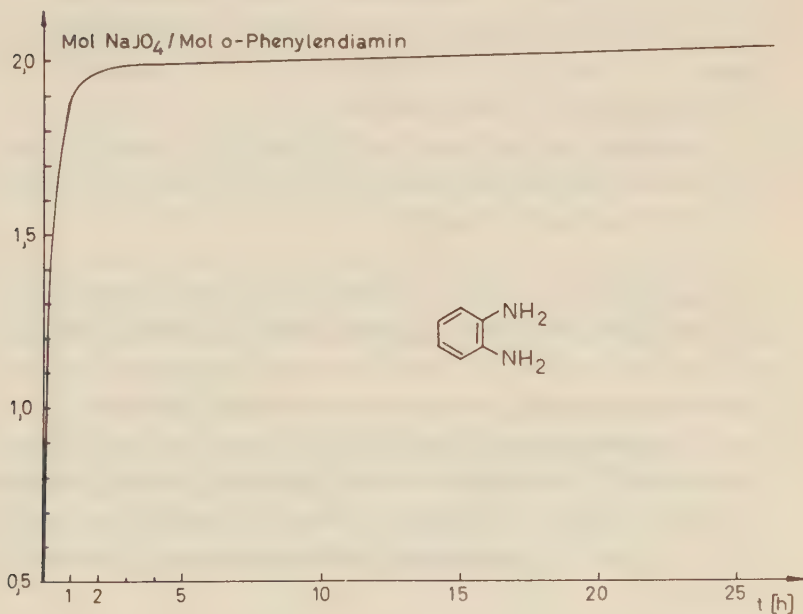


Diagramm 2

Obgleich der Perjodatverbrauch im Gegensatz zum o-Aminophenol bei 1,5 Mol keine Zäsur aufweist, wurde in Analogie zur o-Aminophenoloxidation verfahren, um damit entsprechend das 2,3-Diaminophenazin (IV) zu erhalten. Der im Verhältnis o-Phenylendiamin zu Natriumperjodat wie 2 : 3 durchgeführte präparative Ansatz ergab bei der Aufarbeitung insgesamt ein tiefschwarzes Gemisch von Oxidationsprodukten in 90prozentiger Ausbeute.

Um das eventuell entstandene 2,3-Diaminophenazin dünnschichtchromatographisch nachweisen und quantitativ erfassen zu können, wurde die schwarze Verunreinigung säulenchromatographisch über Aluminiumoxid abgetrennt. Das mit Methanol erhaltene und zur Trockne gebrachte Eluat ergab zu 32 % einen dunkelbraunen Rückstand.

DC konnten darin mehr als 6 verschiedene Oxidationsprodukte unterschieden werden. Ein schwacher gelbbrauner Fleck zeigte denselben Rf-Wert von 0,80 wie das aus o-Phenylendiamin mit Eisen(III)-chlorid ¹³⁾ hergestellte 2,3-Diaminophenazin.

Durch Sublimation im Hochvakuum bei 180 ° wurde es in einer Ausbeute von unter 1 % dc rein erhalten und die Identität beider Verbindungen durch die IR-Spektren sichergestellt.

Das IR-Spektrum zeigt von 3150 - 3430 cm⁻¹ die durch Assoziation stark verbreiterten Amin-NH-Valenzschwingungen, wobei die beiden Banden bei 3425 und 3300 cm⁻¹ der unsymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingung zuzuordnen sind. Die dritte Bande bei 3160 cm⁻¹ wurde der intermolekularen Assoziation des Typs N - H ... N zugeschrieben ¹⁴⁾. Von 1630 - 1210 cm⁻¹ erscheinen die Absorptionen der C = C- und C = N-Streckschwingungen. Charakteristisch ist noch die "CH-out-of-plane"-Schwingung des 1,2-disubstituierten Benzolringes bei 750 cm⁻¹.

13) F. Ullmann und F. Mauthner, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 4302 (1902)

14) C. Stammer und A. Taurins, Spectrochim. Acta 19, 1625 (1963)

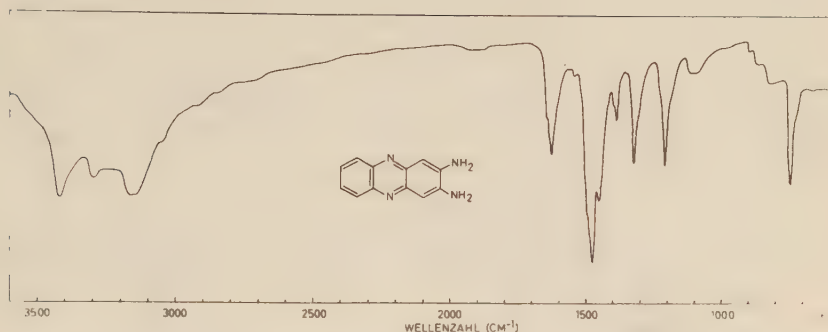


Abb. 3: IR-Spektrum von 2,3-Diaminophenazin in KBr

Die Abb. 4 zeigt das in DMSO- d_6 aufgenommene NMR-Spektrum von 2,3-Diaminophenazin. In dem Multiplett zwischen $\delta = 7,38$ bis $8,15$ ppm erscheinen die Signale der 4 aromatischen Protonen, wobei jeweils die zwei den beiden Stickstoffatomen benachbarten Protonen $H_{(c)}$ und $H_{(d)}$ zu tieferem Feld verschoben sind. Das scharfe Singulett bei $7,02$ ppm ist aufgrund des schwächeren aromatischen Charakters des Ringes C auf die Resonanz der beiden Protonen $H_{(a)}$ und $H_{(b)}$ zurückzuführen.

Die vier Protonen der beiden Aminogruppen des Ringes C geben ein leicht angespaltenes Singulett bei $6,25$ ppm und sind mit D_2O austauschbar. Auch hier ist die Lage bei verhältnismäßig tiefem Feld wie beim 3-Amino-phenoxazon-(2) verständlich, da die beiden Aminogruppen eine vinyloge Amidinstruktur aufweisen.

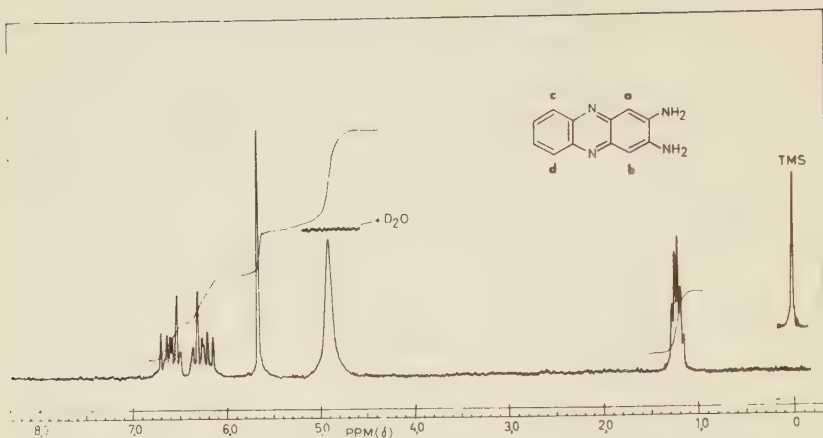
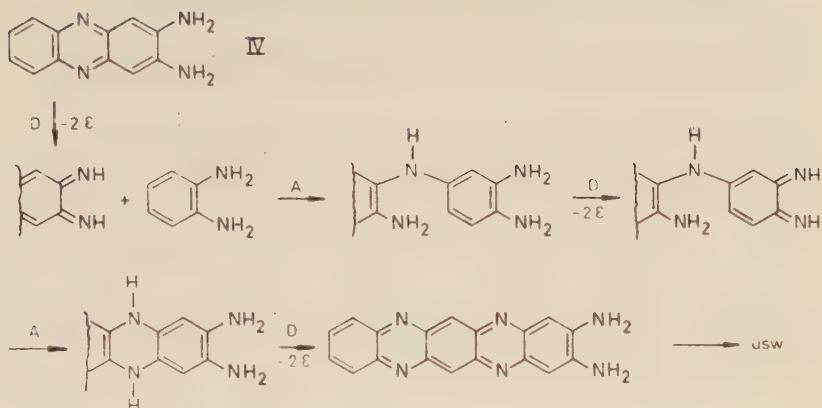


Abb. 4: NMR-Spektrum von 2,3-Diaminophenazin in DMSO-d₆
(Reg. Ber. um 80 Hz verschoben)

Der Verbrauch von 2 Mol Perjodat pro Mol o-Phenylendiamin, den die Titrationskurve angezeigt hatte, bestätigte sich auch in dem andersartigen Verlauf der präparativen Oxidation im Vergleich zu o-Aminophenol.

Aufgrund der geringen Ausbeute an 2,3-Diaminophenazin ist zu schließen, daß die Reaktion nicht auf der Stufe des dimeren Reaktionsproduktes stehen bleibt, sondern hier und wahrscheinlich auch an den höheren Polymeren wieder eine Dehydrierung zum entsprechenden o-Chinondiimin eintritt und anschließend eine weitere Addition des im Überschuß vorhandenen o-Phenylendiamins als nucleophilem Partner stattfindet:



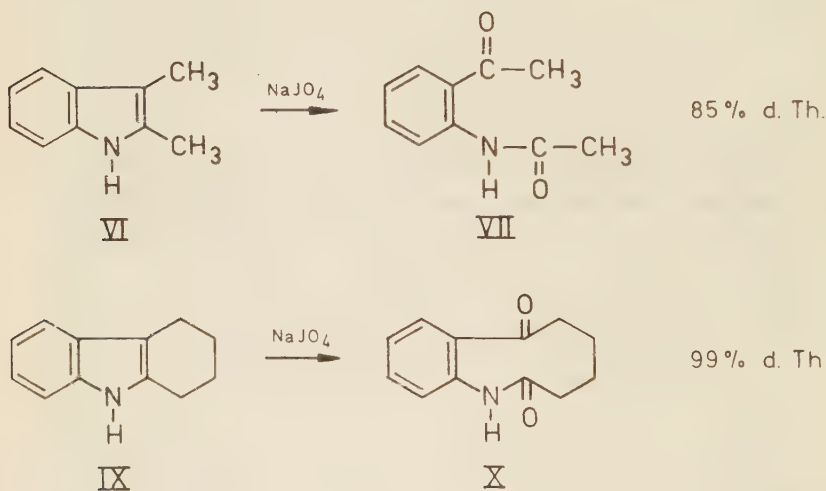
Die Reaktionsfolge ist verständlich, da infolge der im Vergleich zur Hydroxylgruppe größeren Nucleophilie der Aminogruppe die Additionsbereitschaft wesentlich größer ist ⁷⁾. Die zusätzlich verlaufende Hydrolyse bedingt noch eine Erhöhung der Anzahl möglicher Oxidationsprodukte.

II. REAKTIONEN VON INDOLDERIVATEN MIT PERJODAT

1. Modellversuche an nichtbasisch 3- und 2,3-substituierten Indolen

Eine Perjodatoxidation von Indolen wurde von Dolby und Mitarbeiter ³⁾ beschrieben, wobei die 2,3-Doppelbindung von 3-Alkylindolen angegriffen wurde.

Diese ungewöhnliche Spaltung der Indoldoppelbindung überprüften wir an den beiden Modellverbindungen 2,3-Dimethylindol (VI) und Tetrahydrocarbazol (IX) und konnten die Ergebnisse von Dolby und Mitarbeiter bestätigen.



Die Identität von o-Acetaminoacetophenon (VII) als Spaltprodukt von VI wurde durch den Schmelzpunkt, die Elementaranalyse, das IR- und NMR-Spektrum und durch Vergleich mit dem aus o-Aminoacetophenon dargestellten VII gesichert ¹⁵⁾. Aus IX entstand bei der

15) A. Baeyer und Fr. Bloem, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 2154 (1882)

Perjodatoxidation entsprechend das 1-Aza-8,9-benzcyclononendi-2,7-on (X), das aufgrund seiner physikalischen und spektralen Eigenschaften erkannt werden konnte.

Nachdem die Spaltung der Indoldoppelbindung bei geeignet substituierten Benzopyrrolen durch Perjodat von allgemeiner Bedeutung zu sein schien, interessierte nunmehr die Oxidation bei basisch substituierten Indolderivaten.

Es sollte festgestellt werden, ob der Angriff von Perjodat

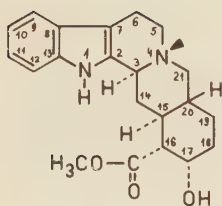
a) selektiv, d.h. entweder am basischen Stickstoff oder an der Indoldoppelbindung eintritt,

oder ob die Oxidation

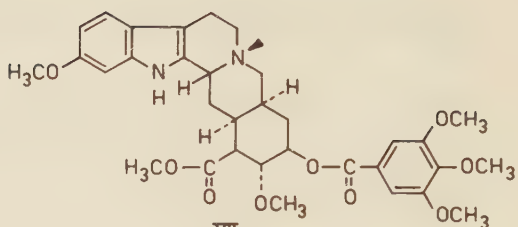
b) relativ unspezifisch an beiden Zentren zugleich verläuft.

Wahl der basisch substituierten Indolderivate:

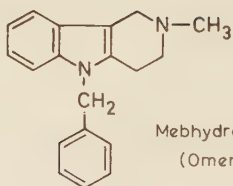
Hier boten sich die arzneilich wichtigen, basischen Indolalkaloide Yohimbin (XI) und Reserpin (XII) an, die beide verschieden verknüpfte Chinolizidinsysteme enthalten und damit zusätzlich die Untersuchung des Einflusses sterischer Faktoren erlauben. Mebhydrolinum (Omeril^R) (XIII) wurde in die Untersuchung eingeschlossen, da hier konkurrierend mit dem Angriff an der Indoldoppelbindung eine Dehydrierung zu einer vinylogenen Amidiniumverbindung erfolgen konnte.



XI
Yohimbin



XII
Reserpin



Mephedrolinum
(Omeril®)

XIII

2. Oxidation von basisch substituierten Indolen

a) Oxidation von Yohimbin mit Perjodat

Um eine Oxidation von Yohimbin sinnvoll durchführen zu können, wurde zunächst titrimetrisch der Verbrauch an Oxidans nach der Arsenitmethode in wässrig methanolischer Lösung bestimmt.

	30 min	2 h	4,5 h	21 h	46 h
Yohimbin	0,07	0,03	0,66	1,99	2,86

Tabelle 3: Perjodatverbrauch in Mol pro Mol Yohimbin

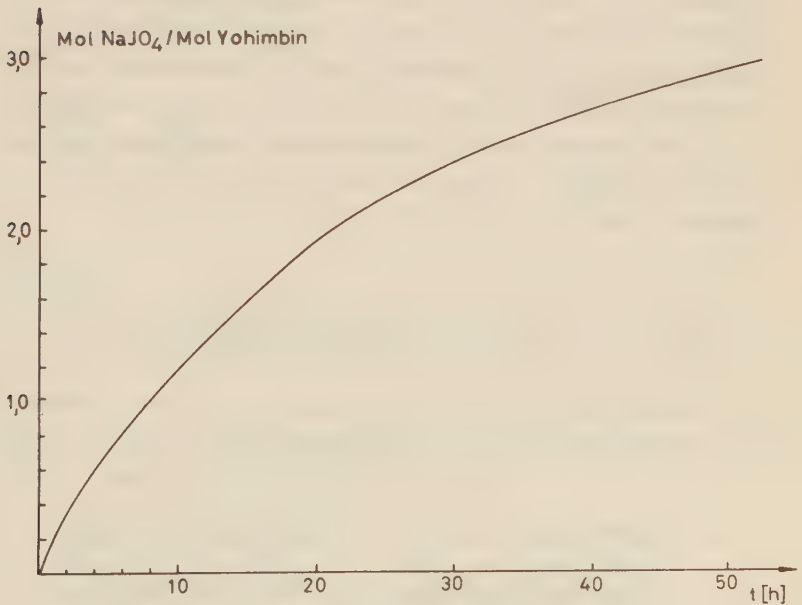


Diagramm 3

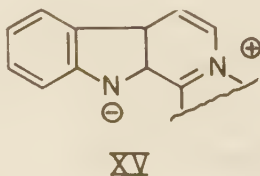
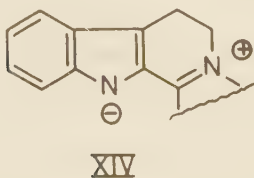
Hierbei zeigte sich, daß die Oxidation langsam aber kontinuierlich, ohne direkte Zäsur verläuft. Deshalb wurde zunächst Yohimbin in methanolischer Lösung in einem präparativen Versuch mit 2 Oxidationsäquivalenten wässriger Natriummetaperjodat-Lösung umgesetzt. Nach 16 Stunden war das Oxidationsmittel verbraucht.

Die Aufarbeitung erfolgte nach dem Ammoniakalisieren durch Extraktion mit Methylenchlorid und lieferte über 80 % Rohprodukt. Die dünn-schichtchromatographische Untersuchung zeigte, daß neben unverändertem Yohimbin eine neue Substanz mit geringerem Rf-Wert und Polymerisate, die am Startpunkt verblieben, entstanden waren.

Zur Isolierung der Verbindungen und um quantitative Aussagen machen zu können, wurden säulenchromatographische Trennungen versucht. An Aluminiumoxid gelang es schließlich, mit Methylenchlorid etwa 30 % Ausgangssubstanz, und mit Methanol etwa 40 % der Substanz mit dem kleineren Rf-Wert zu isolieren. Das restliche Material blieb zum Teil auf der Säule oder es zeigte bei dünn-schichtchromatographischer Kontrolle keine distinkten Punkte mehr, sondern nur Polymerisate oder Zersetzungsprodukte.

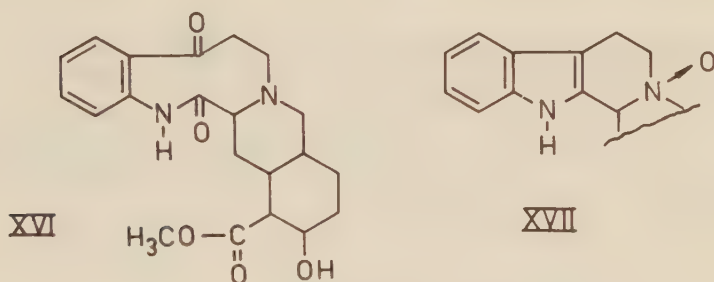
Oxidationsprodukt von Yohimbin mit Natriummetaperjodat

Aufgrund bisheriger Versuche am Yohimbin mit anderen Oxidationsmitteln war mit folgenden Strukturen zu rechnen:



Das 3,4-Didehydroyohimbin (XIV) konnte schon von Auterhoff und Moll ¹⁶⁾ mit Wasserstoffperoxid in verdünnter Essigsäure und von Weisenborn ¹⁷⁾ durch Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung und in eigenen Versuchen durch Dehydrierung mit Quecksilber(II)-AeDTA erhalten werden, während die 3,4, 5,6-Tetradehydroverbindung (XV) bei der Oxidation mit Bleitetraacetat ¹⁸⁾ und durch Palladium-Maleinsäure-Dehydrierung ¹⁹⁾ gewonnen werden konnte.

Nach den literaturbekannten Perjodatstudien wäre mit einer Dolby-Spaltung zu rechnen, die zu dem Ketolactam XVI führen würde.



Möhrle ²⁰⁾ hatte bei Aminen eine N-Oxid-Bildung, die hier das Yohimbin-N-oxid XVI liefern müßte, und unspezifische C-N-Dehydrierungen, die ebenfalls XIV und eventuell XV ergeben würden, beschrieben.

Die neue Substanz mit dem kleineren Rf-Wert aus der Perjodatoxidation des Yohimbins zeigte schwach basischen Charakter und es konnte ein kristallines Perchlorat dargestellt werden.

16) H. Auterhoff und F. Moll, Arch. Pharmaz. 292, 540 (1959)

17) F.L. Weisenborn und P.A. Diassi, J. Amer. chem. Soc. 78, 2022 (1956)

18) G. Hahn, E. Kappes und H. Ludewig, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 686 (1934)

Nach dem UV-Spektrum, das nicht pH-abhängig ist, konnten XIV und XV mit ihrer charakteristischen Anhydroniumstruktur ²¹⁾ als Oxidationsprodukte ausgeschlossen werden.

Nach dem Dünnschichtchromatogramm ließ sich die Entstehung der beiden Dehydroverbindungen bei der Perjodatoxidation ebenfalls ausschließen. Der R_f-Wert des neuen Oxidationsprodukts lag zwischen den Werten der zwei Vergleichssubstanzen und eine Unterscheidung und Identifizierung war durch die verschiedene Fluoreszenz im UV-Licht und Detektion leicht möglich.

Das IR-Spektrum des Oxidationsprodukts ähnelt dem von Yohimbin weitgehend. Es unterscheidet sich aber durch die stark verbreiterten NH- und OH-Banden. Offensichtlich ist das Elektronenpaar am N_b nicht frei verfügbar, denn es fehlen die für das trans-Chinolizidin charakteristischen Schwingungen bei 2850 - 2750 cm⁻¹, die beim Yohimbin auftreten. Die Carbonylbande der Estergruppierung liegt wie beim Yohimbin bei 1720 cm⁻¹. Die starke Bande bei 1255 cm⁻¹ könnte einer Aminoxid-Struktur zukommen.

19) E. Wenkert und D.K. Roychaudhuri, J. Amer. chem. Soc. 80, 1613 (1958)

20) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 302, 762 (1969)

21) H. Schwarz und E. Schlittler, Helv. chim. Acta 34, 629 (1951)

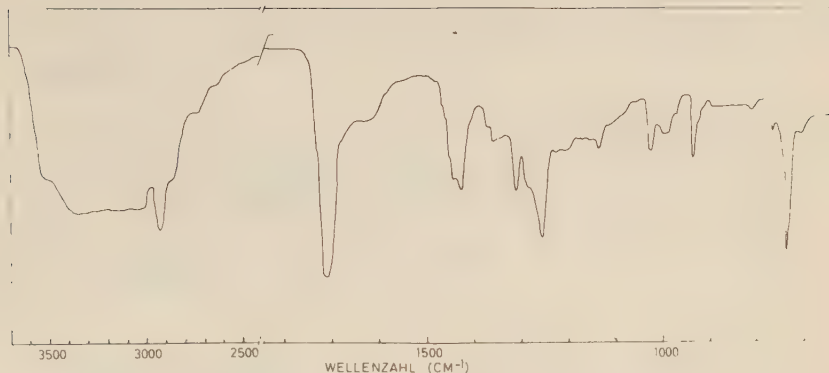
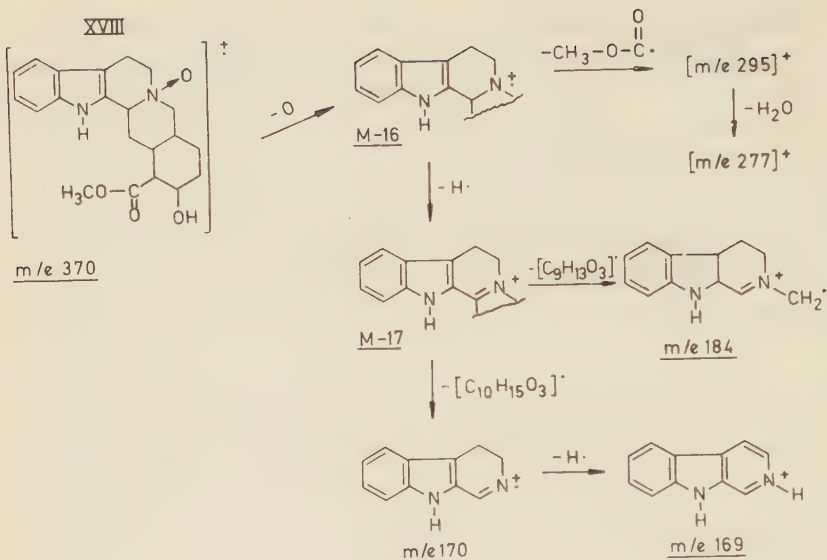


Abb. 5: IR-Spektrum von XVII in KBr

Den Beweis für das Vorliegen des Yohimbin-N-oxids liefert das Massenspektrum. Aminoxide können daran erkannt werden, daß sie bei der Aufnahme des Massenspektrums sehr leicht ein Sauerstoffatom abgeben ²²⁾, d.h. der Peak M-16 ist sehr stark. Nur noch bei wenigen anderen Verbindungen erscheint dieser Peak; bei diesen Oximen, Enaminen, β -Diketonen, Sulfoxiden und Epoxiden ist aber die Intensität des Bruchstücks M-16 stets gering. Beim Yohimbin-N-oxid stellt jedoch M-16, wie häufig bei Aminoxiden ²³⁾, den Basispeak dar.

22) H. Budzikiewicz, Mass Spectrum of Organic Compounds, Verlag Holden-Day 1967 (S. 328)



Weiter erscheinen nach dem Abspalten des Sauerstoffatoms dieselben Bruchstücke wie beim Yohimbin selbst ²⁴⁾. Der Verlust eines H-Radikals am C₆-Atom des β -Carbolinfragments m/e = 170 ist charakteristisch für alle Tetrahydro- β -carbolin-Alkaloide, in welchen das resultierende Ion ein voll konjugiertes Imoniumion m/e = 169 ergibt. Diese beiden typischen Fragmente treten im Yohimbin wie auch im Aminoxid auf ²⁵⁾.

Die physikalischen Konstanten stützten die Aminoxidstruktur nur teilweise. Der Schmelzpunkt der Base des Yohimbin-N-oxids lag mit 202 - 204 ° unter dem des Yohimbins mit 234 - 238 °. Auch das im

23) T.A. Bryce und I.R. Maxwell, Chem. Comm. 1965, 206

24) L.D. Antonaccio, N.A. Pereira, B. Gilbert, H. Vorbrueggen, H. Budzikiewicz, J.M. Wilson, L.J. Durham und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 84, 2161 (1962)

25) G. Spiteller und M. Spiteller-Friedmann, Mh. Chem. 93, 795 (1962)

Hochvakuum bei 80 ° getrocknete Präparat zeigte den unveränderten Schmelzpunkt. Dies widerspricht der allgemeinen Eigenschaft der N-Oxide, daß deren Schmelzpunkte stets höher als die der zugehörigen Amine liegen ²⁶⁾.

Die Elementaranalyse der Base zeigte, daß das Yohimbin-N-oxid, wie die Aminoxide allgemein, ein Hydrat bildet. Das eingeschlossene Wasser konnte erst im Hochvakuum bei 80 ° entfernt werden. Dagegen ergab das Perchlorat nach Trocknen bei Raumtemperatur sofort die richtige elementare Zusammensetzung.

Der Beweis der Aminoxidstruktur bei unveränderter übriger Konstitution gelang durch Reduktion mit Triphenylphosphin. Nach der von Horner ²⁷⁾ angegebenen Vorschrift konnte das Yohimbin-N-oxid mit Triphenylphosphin zu 80 % wieder zum Yohimbin reduziert werden.

Andererseits ergab die Oxidation von Yohimbin mit Wasserstoffperoxid das Aminoxid ²⁸⁾ in 70prozentiger Ausbeute, das in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften identisch mit dem mit Natriumperjodat hergestellten Oxidationsprodukt war.

Versuche, die Ausbeute an Yohimbin-N-oxid bei der Perjodatoxidation von Yohimbin durch Erhöhung auf 8 Oxidationsäquivalente zu steigern, mißlangen. Zwar war nach 24 Stunden Einwirkungszeit kein Yohimbin mehr vorhanden, aber das in analoger Weise mit Methanol säulenchromatographisch abgetrennte Produkt war stark dunkelbraun gefärbt

26) A.R. Katrizky, J. chem. Soc. (London) 1956, 2404

27) L. Horner und H. Hoffmann, Angew. Chem. 68, 480 (1956)

28) H. Freytag und E. Müller in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 11/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958 (S. 192)

und nach dem Dünnschichtchromatogramm sehr verunreinigt, so daß über das Perchlorat nur 12 % Aminoxid erhalten wurden.

Es stellte sich daher die Frage: Ist das Yohimbin-N-oxid das primäre Oxidationsprodukt und ist es gegen Perjodat stabil, oder kommt es gleichzeitig oder anschließend an die Aminoxidbildung zu einer Oxidation am Indolkern oder einer anderen Stelle des Moleküls?

Möhrle ²⁹⁾ konnte aufgrund von Titrationsversuchen an N-Oxiden von einfachen Alkanolaminen eine Weiteroxidation mit Perjodat ausschließen, jedoch lassen sich diese Ergebnisse sicherlich nur bei Fehlen aktivierender Nachbarfunktionen verallgemeinern, auf Yohimbin trifft dies aber nicht mit Sicherheit zu.

Weiteroxidation von Yohimbin-N-oxid

Um die Frage der Weiteroxidation zu klären, wurde bei vergleichenden Titrationen an Yohimbin, Yohimbin-HCl und Yohimbin-N-oxid der Molverbrauch an Natriumperjodat in wässrig-methanolischer Lösung arsenometrisch bestimmt. Zur Oxidation wurden etwa 10 Oxidationsäquivalente eingesetzt:

	30 min	2 h	4,5 h	21 h	46 h
Yohimbin	0,07	0,30	0,66	1,99	2,86
Yohimbin-HCl	0,04	0,11	0,23	0,82	1,37
Yohimbin-N-oxid	0,06	0,23	0,53	1,94	2,95

Tabelle 4: Perjodatverbrauch in Mol pro Mol Substrat

29) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 300, 339 (1967)

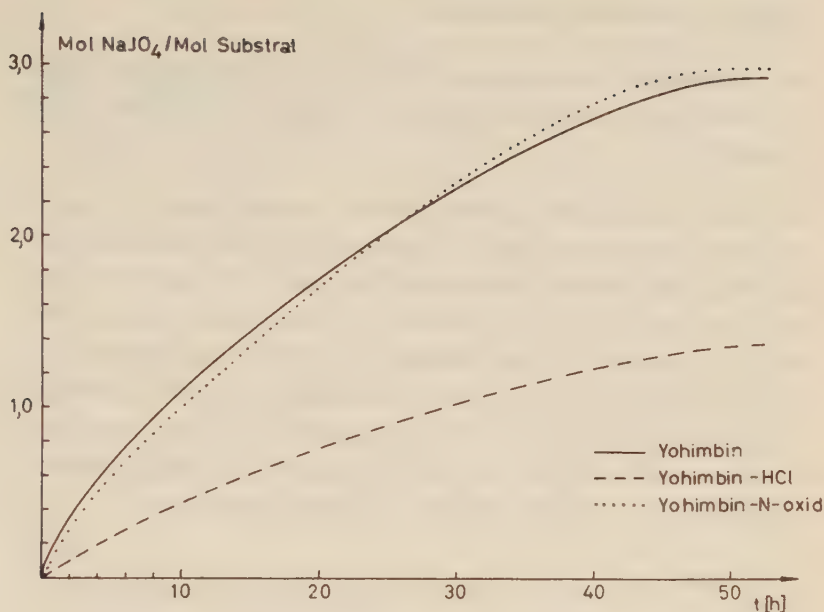


Diagramm 4

Dem Diagramm 4 kann entnommen werden, daß das Yohimbin-HCl deutlich langsamer oxidiert wurde als die Base. Dieses Ergebnis war verständlich, denn aus dem Salz kann sich bei der Oxidation kein N-Oxid bilden, da das Elektronenpaar am N_b beansprucht ist.

Überraschenderweise war jedoch praktisch kein Unterschied in der Oxidationsgeschwindigkeit zwischen Yohimbin und Yohimbin-N-oxid festzustellen. Daraus kann gefolgert werden, daß der Perjodatangriff nicht spezifisch am basischen Stickstoff erfolgt, sondern noch an einem oder mehreren anderen Zentren.

Dies erklärt auch die verhältnismäßig geringe Ausbeute an N-Oxid von 35 % bei 2 Oxidationsäquivalenten und die deutliche Abnahme der Ausbeute an Aminoxid auf 12 % bei Einsatz von 8 Oxidationsäquivalenten an Natriumperjodat.

Oxidation in präparativem Maßstab

Um zu erfahren, zu welchen Endprodukten das Yohimbinmolekül schließlich oxidiert wird, wurde das Yohimbin-N-oxid in einem präparativen Ansatz oxidiert.

Die Oxidation mit 2 Oxidationsäquivalenten Perjodat ergab nach der Extraktion mit Methylenchlorid in praktisch quantitativer Ausbeute ein dunkelbraunes uneinheitliches Oxidationsprodukt. Die säulenchromatographische Reinigung über Aluminiumoxid lieferte in der ersten methanolischen Fraktion 32 % des Yohimbin-N-oxids als Ausgangssubstanz zurück. Danach konnten nur noch stark dunkelbraun gefärbte Substanzen zu insgesamt 45 % eluiert werden, die denen der Yohimbin-Oxidation entsprachen und aus denen durch Salzbildung oder mit Alkaloidfällungsreagenzien keine einheitliche Substanz isoliert werden konnte.

Zusammenfassend kann aus den Einzelergebnissen folgendes geschlossen werden:

Die Perjodatoxidation führt beim Yohimbin primär zum Aminoxid, das in diesem Fall weiteroxidiert wird zu reaktiven Zwischenstufen, die anschließend Polymerisate und Zersetzungsprodukte ergeben.

Welcher Art die Folgeprodukte sind, kann nicht entschieden werden, allerdings ist sehr wahrscheinlich, daß keine Spaltung der Indoldoppelbindung eintritt.

Das Ausbleiben einer Dolby-Spaltung ergibt sich aus folgenden Überlegungen:

Die Reaktion verläuft relativ langsam, wie es für die Aminoxidbildung bekannt ist. Wäre eine Spaltung der Indoldoppelbindung gegeben, so sollte zumindest eine Zäsur nach kurzer Zeit eintreten und ein höherer Gesamtverbrauch erwartet werden. Außerdem müßte das entstehende Säureamid zu fassen sein. Beim Yohimbin-N-oxid wäre die Oxidationsgeschwindigkeit bei einer Dolby-Spaltung größer als bei der Yohimbin-Base.

Gesichert ist, daß das Yohimbin-N-oxid durch Perjodat weiteroxidiert wird, und zwar mit etwa gleicher Oxidationsrate. Dies erklärt auch größenordnungsmäßig die Mengenverhältnisse bei der präparativen Oxidation mit 2 Mol Perjodat. Damit scheint aber die Gültigkeit der Dolby-Spaltung nicht allgemein zu bestehen.

b) Oxidation von Reserpin mit Perjodat

Aufgrund der ungünstigeren Löslichkeitsverhältnisse beim Reserpin konnte die Bestimmung des Perjodatverbrauchs nicht in wässrig-methanolischer Lösung durchgeführt werden. Daher wurden, um über die Oxidationsgeschwindigkeit im Vergleich mit Yohimbin Aussagen machen zu können, Reserpin und Yohimbin unter gleichen Bedingungen sowohl in Äthylenglykolmonoaethyläther als auch in Dioxan mit 10 Oxidationsäquivalenten Natriumperjodat oxidiert und der Verbrauch nach verschiedenen Zeitabschnitten arsenometrisch bestimmt:

in Äthylenglykol- monoaethyläther	30 min	2 h	20 h	44 h
Yohimbin	0,06	0,25	0,60	0,90
Reserpin	0,04	0,10	0,25	0,40
in Dioxan				
Yohimbin	0,18	0,30	0,70	0,95
Reserpin	0,07	0,14	0,29	0,45

Tabelle 5: Perjodatverbrauch in Mol pro Mol Substrat

Es zeigte sich, daß sowohl in Äthylglykol als auch in Dioxan die Oxidationsgeschwindigkeit von Reserpin ungefähr nur halb so groß ist wie die von Yohimbin.

Nach den bei den präparativen Versuchen an Yohimbin erhaltenen Ergebnissen lag es nahe, bei der geringen Oxidationsrate und dem relativ flachen Verlauf der Titrationskurve bei Reserpin ebenfalls mit einer Aminoxidbildung zu rechnen.

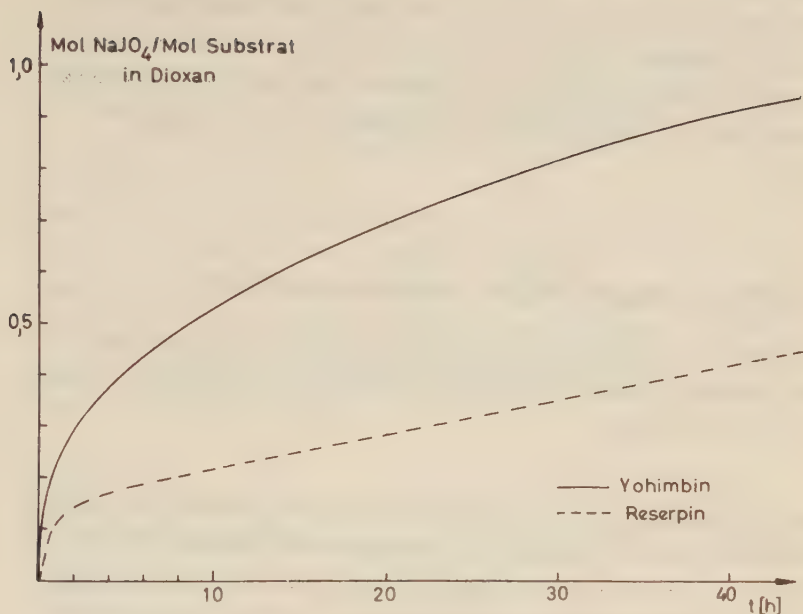


Diagramm 5

Daher wurde die Oxidation von Reserpin in einem präparativen Versuch ebenfalls mit 2 Oxidationsäquivalenten Natriummetaperjodat in wässrig-acetonischer Lösung durchgeführt.

Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden wurde der Überschuß an Perjodat mit Aethylenglykol reduziert. Durch Verdünnen mit Wasser und Extraktion der schwach ammoniakalisierten Lösung mit Methylenchlorid konnte 90 % rohes Oxidationsprodukt erhalten und dünnschichtchromatographisch untersucht werden. Neben unverändertem Reserpin hatten sich ein neues Oxidationsprodukt mit kleinerem R_f-Wert und in geringerer Menge Polymerisate gebildet.

Quantitative Aussagen konnten nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel gemacht werden. Mit Essigester ließen sich 33 % an Ausgangssubstanz und mit Methanol 50 % des fast dünnsschichtreinen neuen Oxidationsprodukts eluieren, während der Rest an Zersetzungssubstanzen oder Polymerisaten zum größten Teil auf der Säule verblieb.

Oxidationsprodukt von Reserpin mit Natriummetaperjodat

Aufgrund von physikalischen und chemischen Untersuchungen konnte das Oxidationsprodukt von Reserpin als das erwartete Reserpin-N-oxid identifiziert werden.

Das Massenspektrum war dem des Reserpins sehr ähnlich. Der Molekularpeak von $m/e = 624$ hatte im Vergleich zum Basispeak von 608 ($M^+ - 16$) eine Intensität von etwa 20 %. Die weitere Fragmentierung zeigte praktisch dasselbe Aufspaltungsmuster wie das Reserpin selbst.

Der Schmelzpunkt des Reserpin-N-oxids mit $225 - 227^\circ$ lag ebenfalls unter dem des Reserpins mit etwa 265° 30).

Die Elementaranalyse zeigte, daß sich das eingeschlossene Wasser von $1/2$ Mol selbst im Hochvakuum bei 80° nicht entfernen ließ; während das Perchlorat schon durch Trocknen bei Raumtemperatur wasserfrei erhalten werden konnte.

Der chemische Beweis gelang schließlich durch Oxidation von Reserpin mit Wasserstoffperoxid, wobei das Aminoxid in 60prozentiger Ausbeute erhalten wurde.

30) Index Merck, 9. Auflage, E. Merck AG., Darmstadt 1961 (S. 654)

Die Ausbeute an Reserpin-N-oxid mit etwa 50 % lag deutlich über der an Yohimbin-N-oxid mit 35 %, obwohl die Oxidationsgeschwindigkeit von Reserpin mit Natriummetaperjodat ungefähr nur halb so groß war wie beim Yohimbin. Der zum Reserpin-N-oxid führende Reaktionsweg muß also bevorzugt beschritten werden, d.h. unspezifische Nebenreaktionen sind geringer.

Dies zeigte sich auch an der wesentlich größeren Stabilität des Reserpin-N-oxids gegenüber einem weiteren Perjodatangriff. Während beim Yohimbin-N-oxid die Oxidationsgeschwindigkeit praktisch gleich groß war wie beim Yohimbin selbst, reagierte Reserpin-N-oxid gegenüber der Base wesentlich verlangsamt und der Umsatz lag näher bei dem des Reserpin-Hydrochlorids.

Medium:					
Wasser/Aceton	30 min	2 h	4,5 h	21 h	46 h
Reserpin	0,12	0,21	0,27	0,61	0,92
Reserpin-HCl	0,03	0,07	0,11	0,26	0,59
Reserpin-N-oxid	0,07	0,16	0,19	0,38	0,68

Tabelle 6: Perjodatverbrauch in Mol pro Mol Substrat
(bei Vorgabe von 10 Oxid. -Äquiv.)

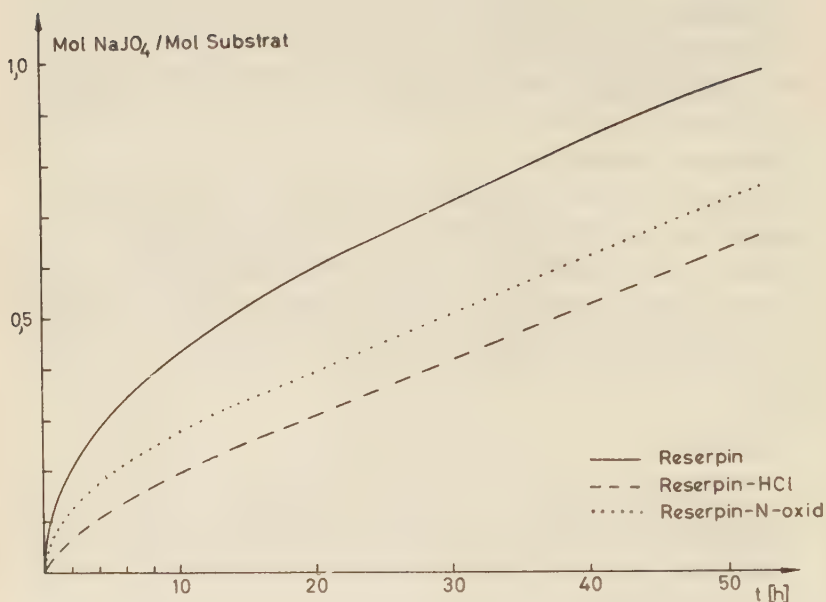
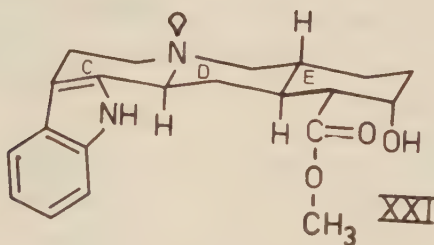


Diagramm 6

Nachdem durch die vergleichenden Titrationsen zwischen Yohimbin und Reserpin sichergestellt war, daß die etwas veränderten Reaktionsbedingungen bei der Oxidation von Reserpin nicht für die höhere Ausbeute an Aminoxid verantwortlich waren, konnten folgende Gründe dafür ausschlaggebend sein:

1. Die verschiedene Basizität des Brückenstickstoffs in beiden Verbindungen
2. Die verschiedene Verknüpfung der Ringe C, D und E in den beiden Alkaloiden

Einer der wesentlichsten Faktoren für die Aminoxidbildung ist die Basizität des Ausgangsamins. Nun erweist sich Yohimbin³¹⁾ als deutlich basischer als Reserpin. Jedoch kann die etwa doppelte Reaktionsgeschwindigkeit des Yohimbins nicht auf den Unterschied von einer pK-Einheit zurückgeführt werden, zumal das Yohimbin-N-oxid eine höhere Oxidationsrate als Reserpin-N-oxid aufweist. Offensichtlich spielen sterische Faktoren noch eine maßgebliche Rolle.

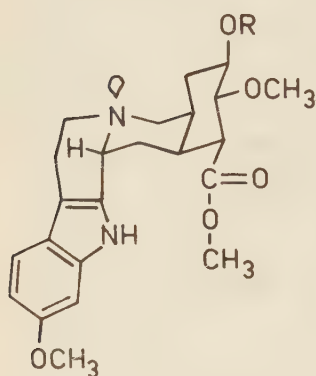


Das Yohimbin (XXI), das dem Yohimbantyp angehört, besitzt ein Chinolizidinsystem in der trans-verknüpften Form und auch die Ringe D und E zeigen trans-Anordnung. Der tertiäre Stickstoff trägt dabei das freie Elektronenpaar für jede Art von Reaktion, d.h. sowohl bei kinetischer als auch bei thermodynamischer Kontrolle, so günstig, daß eine Quaternisierung oder Aminoxid-Bildung ungehindert erfolgen kann.

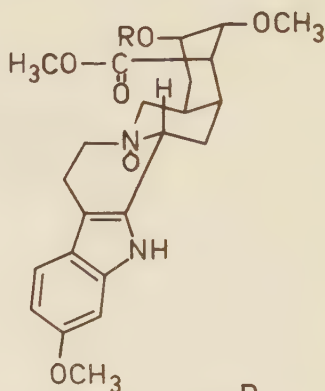
Beim Reserpin (XXII), das den Epialloyohimbantyp repräsentiert, liegt normalerweise die Konformation A mit dem cis-verknüpften Chinolizidin vor. Da hier aber, im Gegensatz zum Yohimbin, auch

31) M. Hesse, Indolalkaloide in Tabellen, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964 (S. 76)

Ring D und E cis-verknüpft sind, ist eine starke Abschirmung des Stickstoff-Elektronenpaares durch eine 1,3-Wechselwirkung gegeben, so daß der Reagenzangriff von der Rückseite erfolgen muß. Dabei entsteht eine trans-Chinolizidiniumstruktur mit der Konformation B bzw. das entsprechende Aminoxid, das mit dem Ring E keine 1,3-Wechselwirkung mehr zeigt.

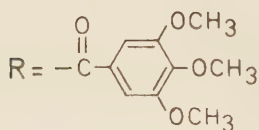


A



B

XXII



Somit erklärt sich die größere Reaktionsgeschwindigkeit des Yohimbins aus der höheren Basizität und der günstigeren sterischen Anordnung des Oxidationszentrums.

Welche Partialstrukturen bei beiden Alkaloiden für die "Überoxidation" verantwortlich sind, ist ungewiß. Sicher scheint aber, daß auch hier praktisch keine Dolby-Spaltung eintritt.

c) Oxidation von Mebhydrolinum (Omeril^R) mit Perjodat

Nachdem die Oxidation der Tetrahydro- β -carbolinderivate Yohimbin und Reserpin mit Perjodat jeweils zum entsprechenden Aminoxid mit anschließender unspezifischer Weiteroxidation führte und keine Dolby-Spaltung eintrat, interessierte, ob die Änderung der Stellung des Stickstoffs in dem Tetrahydro- γ -carbolinderivat Mebhydrolinum (XIII) einen anderen Reaktionsablauf bewirkt.

Außer der tertiären Aminogruppe fehlen hier weitere reaktionsfähige funktionelle Gruppen, so daß die Oxidation ausschließlich an der basischen Aminogruppe und/oder an der Indoldoppelbindung erwartet werden kann.

Um über den zeitlichen Verlauf der Oxidation Aussagen machen zu können, wurde der Verbrauch der eingesetzten 10 Oxidationsäquivalente an Natriummetaperjodat nach der Reaktion in wässrig-methanolischer Lösung nach der Natriumthiosulfatmethode ^{32) 33)} bestimmt.

	15 min	2 h	6 h	18 h	36 h
Mebhydrolinum	0,63	1,30	1,70	2,05	2,10

Tabelle 7: Perjodatverbrauch in Mol pro Mol Mebhydrolinum

Es zeigte sich, daß innerhalb der ersten sechs Stunden eine rasche Aufnahme von Natriummetaperjodat erfolgte. Aus dem kontinuierlichen Verlauf der Titrationskurve und der bei etwa 2 Mol eintretenden Sättigung konnte erwartet werden, daß die Reaktion in hoher Ausbeute zum Tetradehydro-Mebhydrolinum (XXIV) führt.

32) M. Malaprade, Bull. Soc. chim. France 43, 683 (1928)

33) M. Malaprade, C.R. hebd. Séances Acad. Sci. 186, 392 (1928)

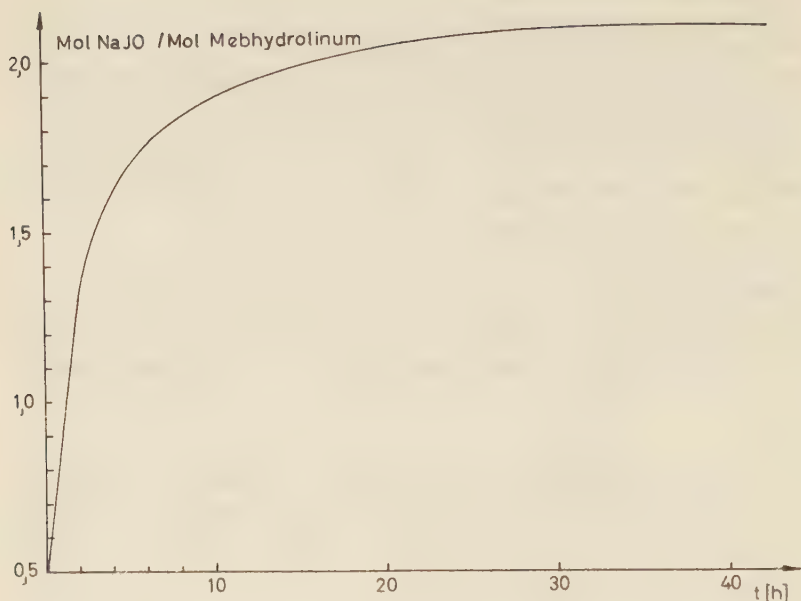


Diagramm 7

Es wurde daher ein präparativer Ansatz in wässrig-methanolischer Lösung im Verhältnis Mebhydrolinum zu Natriummetaperjodat wie 1 : 3 durchgeführt.

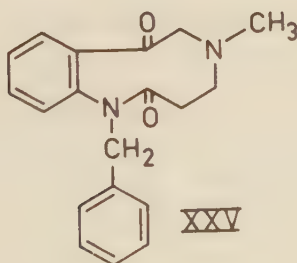
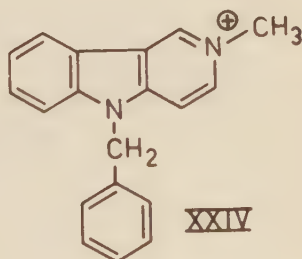
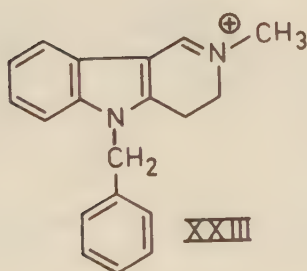
Nachdem der Überschuß an Perjodat mit Äthylenglykol reduziert worden war, ergab die mit Wasser verdünnte, neutrale Lösung durch Extraktion mit Methylenchlorid zu 96 % einen gelbbraunen Rückstand. Dieser bestand nach dem Dünnschichtchromatogramm, neben einer geringen Verunreinigung am Startpunkt, aus zwei neuen Oxidationsprodukten.

Die säulenchromatographische Trennung gelang an Aluminiumoxid, wobei das erste Reaktionsprodukt zu 35 % mit Methylenchlorid und das zweite Oxidationsprodukt zu 55 % mit Methanol eluiert werden konnte.

Oxidationsprodukte von Mebhydrolinum mit Natriummetaperjodat

Nachdem kein einheitliches Oxidationsprodukt vorlag, mußte aufgrund der Perjodatstudien an Aminen ²⁰⁾ und an Indolen ³⁾ bei der Reaktion mit einer

1. N-Oxidbildung
2. unspezifischen Dehydrierung zu den Dehydroverbindungen
XXIII und XXIV und
3. Spaltung der Indoldoppelbindung zum Ketolactam XXV gerechnet werden.



Die mit Methanol eluierte zweite Substanz erwies sich dann auch als das erwartete Tetradehydro-Mebhydrolinium (XXIV).

Dagegen konnte die Anwesenheit der Didehydroverbindung XXIII aufgrund des Dünnschichtchromatogramms und der ausbleibenden Pseudocyanid-Fällung ausgeschlossen werden.

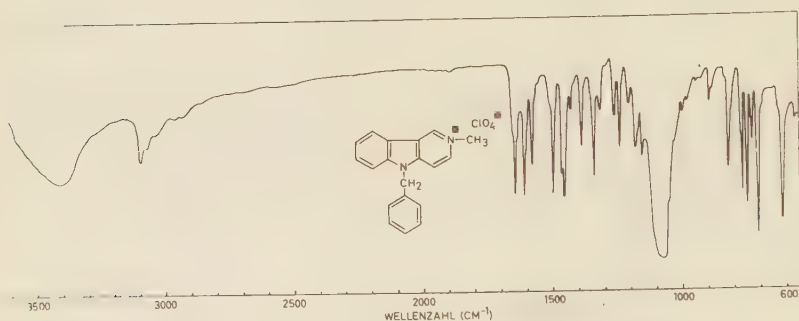


Abb. 6: IR-Spektrum von Tetradehydro-Mebhydrolinium-Perchlorat in KBr

Das IR-Spektrum zeigt, daß die im Mebhydrolinium-Perchlorat auftretenden gesättigten CH-Absorptionen bei 2930 cm^{-1} im Reaktionsprodukt sehr viel schwächer wurden, dafür jedoch die für ungesättigte und aromatische CH-Valenzschwingungen bei $3000 - 3100\text{ cm}^{-1}$ in ihrer Intensität zunahmen. In beiden Spektren ergibt die am basischen Stickstoff befindliche Methylgruppe, im Gegensatz zur Base des Mebhydroliniums, aufgrund der Beanspruchung des freien Elektronenpaares durch die Salzbildung, keine Absorption im Bereich von $2760 - 2820\text{ cm}^{-1}$ ³⁴⁾. Die $\text{C}=\text{N}^+$ -Valenzschwingung tritt bei 1650 cm^{-1} neu auf und die aromatischen $\text{C}=\text{C}$ -Gerüstschwingungen zeigen Absorptionen bei 1610, 1580 und 1500 cm^{-1} .

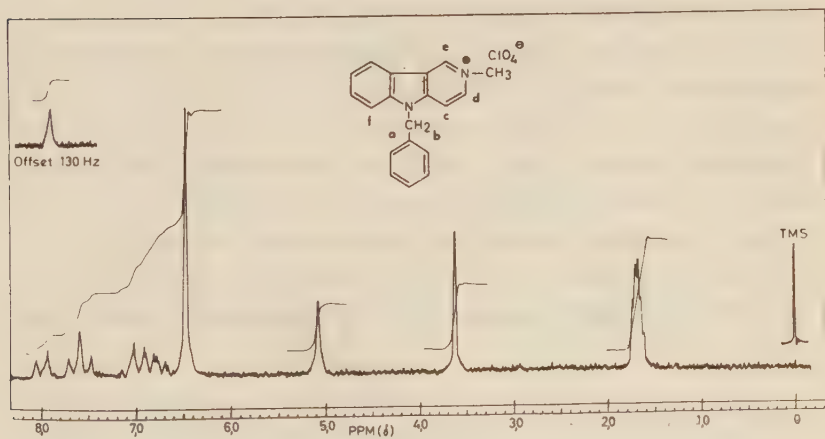


Abb. 7: NMR-Spektrum von Tetradehydro-Mebhydrolinium-Perchlorat in DMSO-d_6 (Reg. Ber. um 50 Hz verschoben)

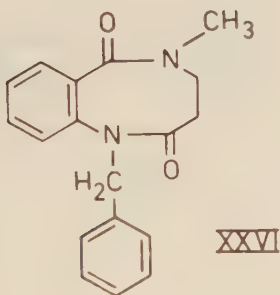
Hervorgerufen durch die stark elektronenziehende Umgebung des Protons $H_{(e)}$ erfährt dessen Resonanz im NMR-Spektrum eine signifikante Verschiebung zu tiefem Feld und erscheint bei $\delta = 10,90$ ppm. Die 9 aromatischen Protonen und die 2 Protonen $H_{(c)}$ und $H_{(d)}$ des Pyridiniumringes liegen im Bereich von 7,23 - 8,93 ppm. Die beiden Protonen $H_{(c)}$ und $H_{(d)}$ ergeben dabei ein AB-System, wobei das zum quartären Stickstoff α -ständige Proton $H_{(d)}$ aufgrund der Metakopplung als angespaltenes Dublett bei 8,9 ppm und das Proton $H_{(c)}$ bei 8,4 ppm erscheint; die Kopplungskonstante beträgt 7 Hz. Das Dublett des Protons $H_{(c)}$ wird vermutlich von den Resonanzen des Protons $H_{(f)}$ überlagert. Eine eindeutige Zuordnung ist hier jedoch nicht möglich, da aufgrund der geringen chemischen Verschiebung eine Entkopplung durch Einstrahlung in das Proton $H_{(d)}$ nicht möglich ist. Allerdings hat sich nach Zusatz von D_2O das Multiplett des Protons $H_{(f)}$ geringfügig nach tieferem Feld verschoben und das Dublett des B-Teils läßt sich wenigstens andeutungsweise erkennen. Die restlichen Protonen am Ring A ergeben ein Multiplett von 7,4 - 8,0 ppm, während die 5 Protonen des benzyllischen Phenylringes als Singulett bei 7,30 ppm erscheinen. Das Singulett bei 5,93 ppm zeigt die Resonanz der beiden magnetisch äquivalenten Protonen $H_{(a)}$ und $H_{(b)}$ der benzyllischen Methylengruppe. Durch die Aromatisierung des Rings C ist das Singulett der $\text{:N}^+-\text{CH}_3$ -Gruppe um 80 Hz im Vergleich zum Mebhydrolinium-Perchlorat nach tieferem Feld verschoben und erscheint bei 4,46 ppm. Die im Mebhydrolinium auftretenden Signale der cycloaliphatischen Protonen fehlen.

Die mit Methylenchlorid eluierte erste Substanz XXVI konnte nach Umkristallisation aus wenig Methylenchlorid und Aether in farblosen Kristallen erhalten werden. Das im Hochvakuum bei 120° sublimierte Präparat zeigte einen Schmelzpunkt von 153° .

34) J. T. Braunholtz, E. A. V. Ebsworth, F. G. Mann und N. Sheppard, J. chem. Soc. (London) 1958, 2780

Die aufgrund der Hochauflösung des Massenspektrums ermittelte Zusammensetzung von $C_{18}H_{18}N_2O_2$ überraschte zunächst, da die neue Substanz dann formal durch Abspaltung einer Methylengruppe und Aufnahme zweier Sauerstoffatome entstanden sein mußte.

Als Arbeitshypothese wurde daher unter Zugrundelegung der wahrscheinlich erfolgten Dolby-Spaltung und anschließender Weiteroxidation folgende Formel für das neue Oxidationsprodukt aufgestellt:



In dem IR-Spektrum waren neben den CH-Valenzschwingungen der gesättigten und ungesättigten CH-Gruppen bei $2850 - 3050\text{ cm}^{-1}$ und den aromatischen Gerüstschiwingungen bei 1600 und 1495 cm^{-1} noch zwei weitere charakteristische, sich überlagernde Banden bei 1660 und 1635 cm^{-1} festzustellen. Bei Annahme von Carbonylabsorptionen legte die tiefe Frequenz dieser beiden intensiven Banden die Vermutung nahe, daß es

sich hier um Amide handelt, wobei die bei niedrigerer Frequenz auftretende Bande einer benzoylischen Amidgruppe zugeordnet werden könnte.

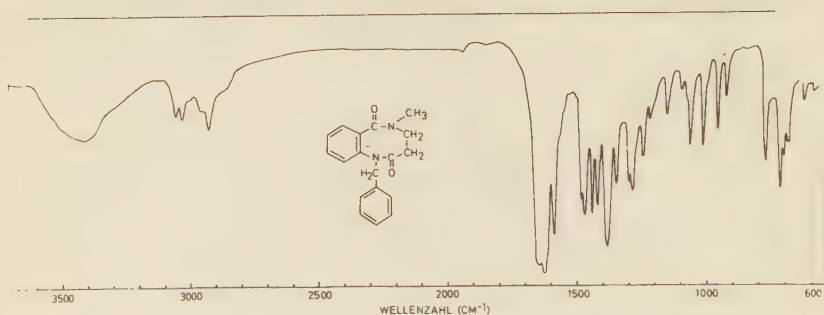


Abb. 8: IR-Spektrum von XXVI in KBr

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 läßt 9 aromatische Protonen bei $\delta = 6,80 - 7,50$ ppm erkennen, von denen ein zu höherem Feld verschobenes Proton als Multiplett mit dem Zentrum bei 6,90 ppm erscheint. Diese chemische Verschiebung zu höherem Feld um etwa 0,5 ppm läßt sich nur so erklären, daß das Proton $\text{H}_{(f)}$ in der begünstigten Konformation des Moleküls in den shielding Bereich des anisotropen Phenyls der Benzylgruppe gerät und daher erst bei höherer

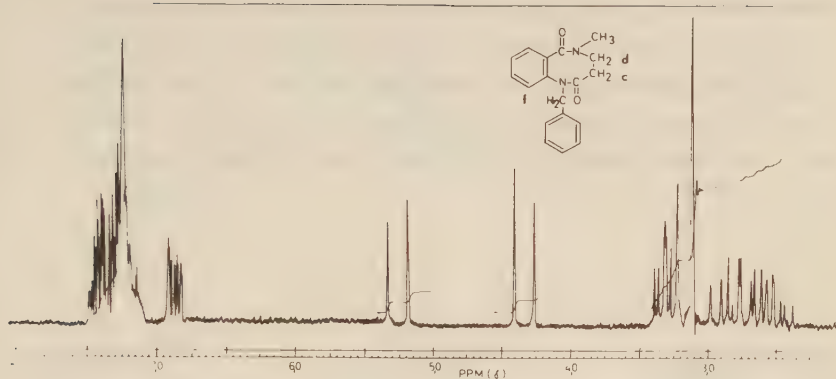
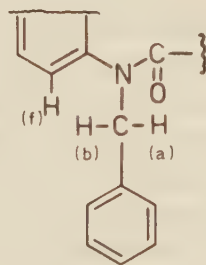


Abb. 9: 100 MHz-NMR-Spektrum von XXVI in CDCl_3

Energie zur Resonanz kommt. Im Gegensatz zum Mebydrolinum sind die beiden Methylenprotonen $\text{H}_{(a)}$ und $\text{H}_{(b)}$ magnetisch nicht äquivalent und liefern ein um 4,75 ppm zentriertes AB-Quartett ($\delta = 5,29$, $\delta = 4,36$ ppm; $J = 14$ Hz).



Die als Multipllett auftretenden Protonen $H_{(d)}$ der dem Amidstickstoff benachbarten Methylengruppe und das überlagerte Singulett der $N-CH_3$ -Gruppe bei 3,10 ppm sind im Vergleich zum Methylproton stark zu tiefem Feld verschoben. Diese Tieffeldverschiebungen lassen sich leicht aus dem Anisotropieeffekt der $C=O$ -Gruppe bzw. der partiellen Doppelbindungsstruktur der Lactamgruppe ableiten. Die als Multipllett bei 2,7 ppm auftretenden, der $C=O$ -Gruppe benachbarten, Protonen $H_{(c)}$ sind ebenfalls vergleichsweise nach tieferem Feld verschoben.

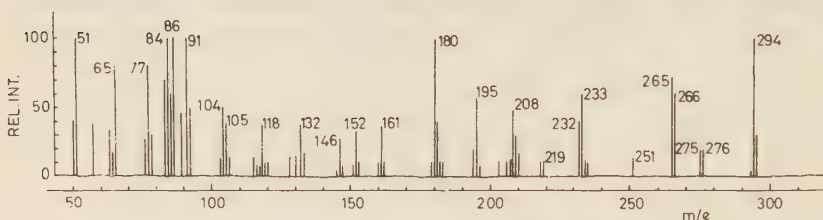
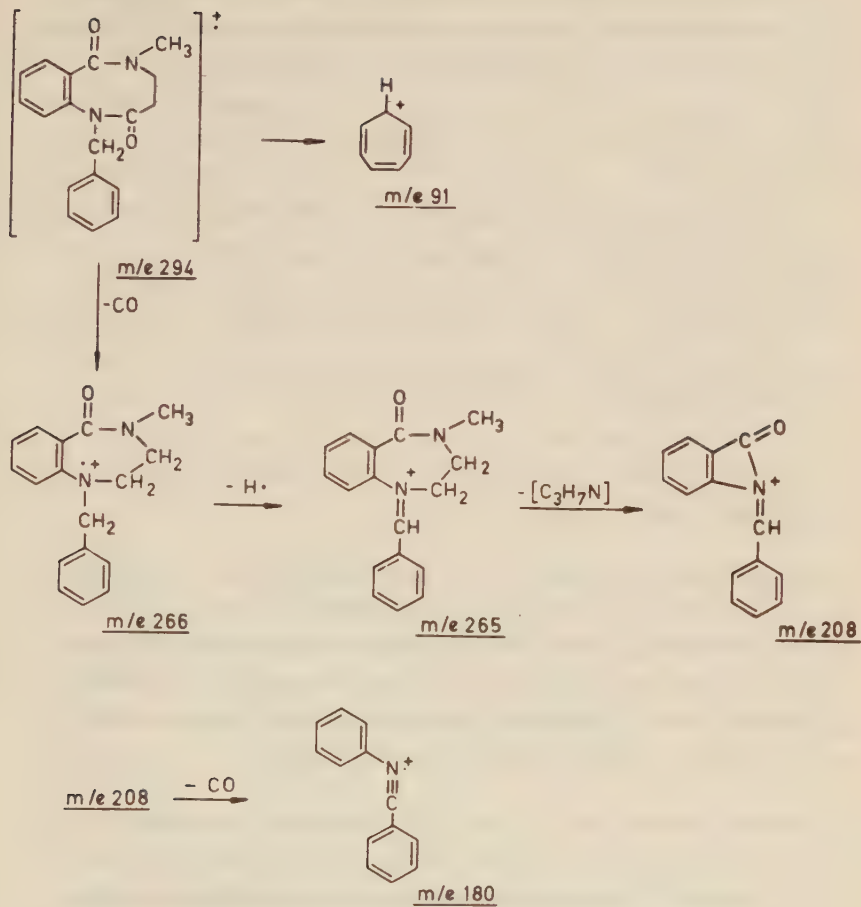


Abb. 10: Massenspektrum von XXVI

Die Fragmentierung der Verbindung erfolgt vom Molekülion m/e 294 zunächst durch die typische Spaltung der Amidbindung, die unter Kohlenmonoxid-Eliminierung zum Fragment m/e 266 führt. Dieses Kation stabilisiert sich unter Abspaltung eines Wasserstoffradikals zu m/e 265. Durch Verlust des Aminrestes entsteht das Ion m/e 208, das erneut Kohlenmonoxid abspaltet. Das resultierende Ion m/e 180 weist, wie m/e 91, eine relative Intensität von 100 auf.

Das auf Seite 47 angegebene Fragmentierungsschema für XXVI konnte noch mit einem hochaufgelösten Massenspektrum nachgeprüft und bestätigt werden. Die entsprechenden Daten sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.



m/e	Zusammensetzung	berechnet ³⁵⁾	gefunden ⁺⁾	rel. Intensität
294	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	294,1368	294,1366	81
266	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O	266,1419	266,1409	66
265	C ₁₇ H ₁₇ N ₂ O	265,1341	265,1342	100
251	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O	251,1184	251,0941	10
208	C ₁₄ H ₁₀ N O	208,0762	208,0758	43
180	C ₁₃ H ₁₀ N	180,0813	180,0812	100

Tabelle 8: Hochaufgelöstes Massenspektrum von XXVI

Bestimmung des pK_a-Wertes von XXVI :

Bei anfänglichen Versuchen, die neue Substanz als Salz zur Kristallisation zu bringen, wurden einmal unter ungewöhnlichen Bedingungen mit Perchlorsäure wenige Kristalle erhalten, die jedoch zu einer spektralen Untersuchung nicht ausreichten. Bei Säureamiden oder Lactamen kann normalerweise jedoch keine Salzbildung erfolgen; dies würde daher der vorgeschlagenen Struktur XXII widersprechen.

Um diesen Widerspruch zu klären, wurde die Basizität der beiden Stickstoff-Funktionen durch den pK_a-Wert bestimmt. Hierfür bot sich die von Streuli ³⁶⁾ entwickelte potentiometrische Bestimmung schwacher organischer Basen mit Perchlorsäure in Nitromethan an. Der für Pyridin als Vergleich erhaltene HNP-Wert (half-neutralization point)

35) J. H. Beynon und A. E. Williams, Mass and Abundance Tables for use in Mass Spectrometry, Verlag Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York 1963

36) C. A. Streuli, Analytic. Chem. 31, 1652 (1959)

+) Herrn D. Dr. H. H. A. Linde, Universität Basel, danke ich für die Aufnahme des Massenspektrums

stimmte mit dem von Streuli gemessenen Potential bis auf 30 Millivolt überein. Auch der auf Wasser umgerechnete pK_a -Wert für Ephedrin mit 9,79 liegt in der Größenordnung des in der Literatur mit 9,49³⁷⁾ angegebenen Wertes.

Für Mebhydrolinum als etwa gleich starker Base wurde ein pK_a -Wert von 9,41 ermittelt.

Die neue Substanz war jedoch so schwach basisch, daß in der Kurve am Äquivalenzpunkt praktisch kein Sprung mehr festzustellen war. Da es sich hier um ein cyclisches Diamid handelt und sich die beiden Lactamfunktionen in ihrer Basizität ähnlich sein dürften, wurde der HNP-Wert ebenfalls bei 50prozentiger Neutralisation abgelesen und daraus der mittlere pK_a -Wert berechnet. Er liegt mit 0,09 gering unter dem für 2-Pyrrolidon mit $pK_a = 0,58$ erhaltenen Wert und in dem Bereich von N-Methylacetanilid³⁸⁾ bzw. N,N-Dimethylacetamid³⁹⁾ mit den pK_a -Werten von -0,50 bzw. 0,10.

Verbindung	HNP-Wert (Millivolt)	pK_a in Wasser, ber. nach Gl. (1) od. (2) ³⁶⁾	pK_a (Lit.)
Ephedrin	25	(1) 9,79	ca. 9,49 ³⁷⁾
Mebhydrolinum	65	(1) 9,28	-
Pyridin p. a.	315	(1) 6,06	5,30 ³⁸⁾
2-Pyrrolidon	640	(2) 0,58	-0,8 ³⁶⁾
Verbindung (XXVI)	680	(2) 0,09	-

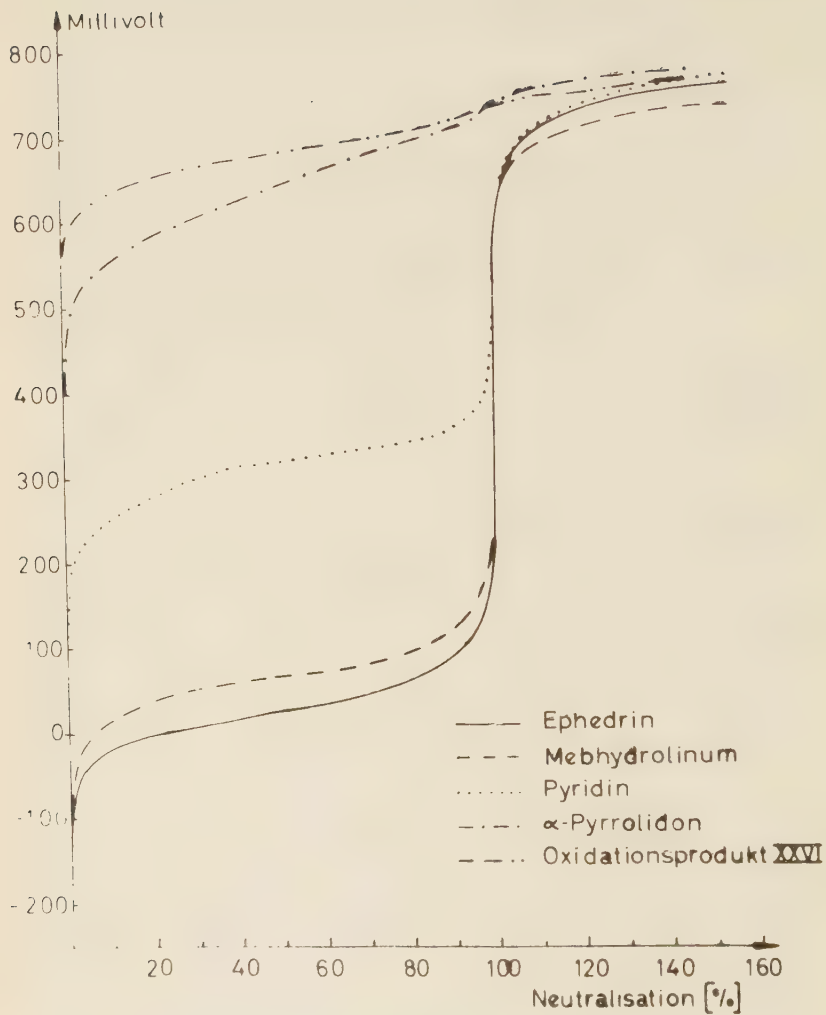
Tabelle 9: pK_a -Werte der untersuchten Verbindungen

Durch die Bestimmung des pK_a -Wertes war nun eindeutig gesichert, daß kein zur Salzbildung befähigter Amin-Stickstoff in XXVI vorhanden sein konnte.

37) D.D. Perrin, Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution, Verlag Butterworths, London 1965 (S. 113)

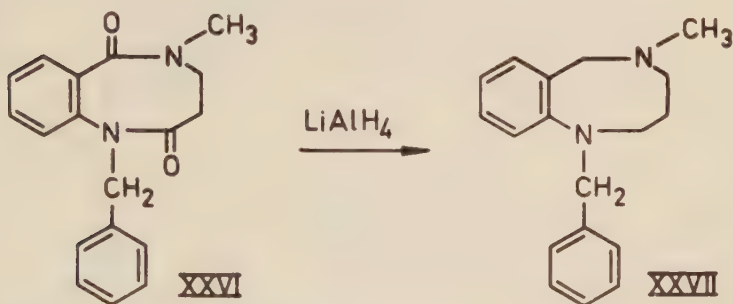
38) N.F. Hall, J. Amer. chem. Soc. 52, 5115 (1930)

39) R.L. Adelman, J. org. Chemistry 29, 1837 (1964)



Reduktion von XXVI mit Lithiumaluminiumhydrid

Einen weiteren Beweis für die vorgeschlagene Struktur eines Dilactams XXVI sollte die Reduktion mit Lithiumalanat in aetherischer Lösung zum Diamin XXVII bringen:



Das Reduktionsprodukt bestand nach der Untersuchung aus einem Hauptfleck mit einem R_f von 0,83 und aus mehreren nur wenig intensiven Flecken mit geringeren R_f -Werten.

Die durch Umsetzung mit Methyljodid erhaltenen Kristalle erwiesen sich aufgrund der Elementaranalyse und des Kernresonanzspektrums als das Monomethojodid. Es war auch bei langsamer Umkristallisation aus Methyljodid und wenig Methanol nicht möglich, das Dimethojodid zu erhalten.

Das IR-Spektrum des Methojodids der reduzierten Verbindung zeigt die Absorptionen der gesättigten und ungesättigten CH-Valenzschwingungen bei $2820 - 3050 \text{ cm}^{-1}$. Die im Dilactam XXVI vorhandenen intensiven Carbonylbanden fehlen in dem Reduktionsprodukt, während die aromatischen Gerüstschwingungen bei 1600 und 1495 cm^{-1} erhalten sind.

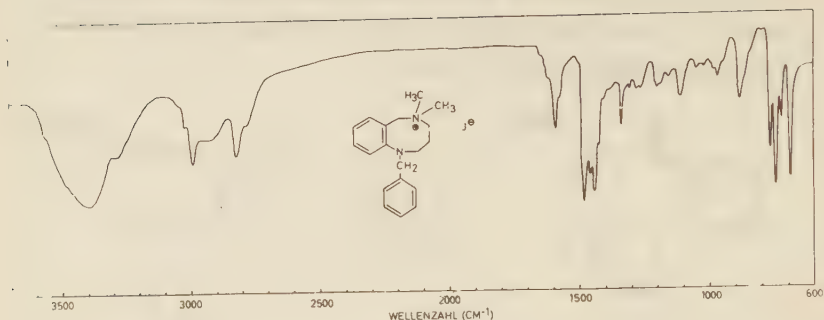


Abb. 11: IR-Spektrum von XXVII in KBr

Im NMR-Spektrum erscheinen die 9 aromatischen Protonen zwischen $\delta = 6,9 - 7,9$ ppm. Die beiden benzyllischen Protonen H_(a) und H_(b) absorbieren bei 4,90 ppm. Ebenfalls als Singulett treten 2 Protonen gegenüber dem Dilactam XXVI bei 4,20 ppm neu auf. Diese können aufgrund ihrer chemischen Verschiebung zu tieferem Feld im Vergleich zu den anderen aliphatischen Protonen und der Absorption als Singulett nur den beiden Protonen H_(e) zugeordnet werden. Die 6 Protonen der beiden N-Methylgruppen zeigen ein scharfes Singulett bei 3,55 ppm und überlagern das daher nur andeutungsweise zu erkennende Triplett der dem quartären Stickstoff benachbarten Methylengruppe.

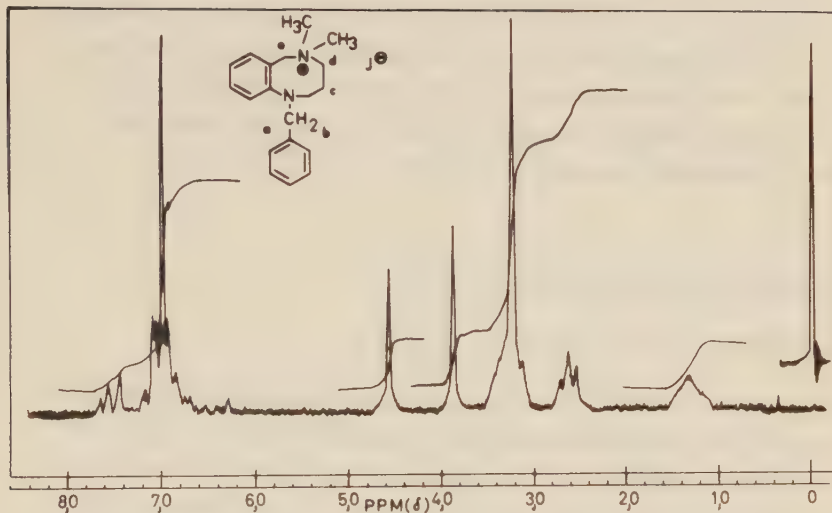


Abb. 12: NMR-Spektrum von XXVII in CDCl₃
(Reg. Ber. um 20 Hz verschoben)

Als weiteres Triplet mit dem Zentrum bei 2,85 ppm ($J = 6$ Hz) absorbieren die beiden Protonen der dem Anilinstickstoff benachbarten Methylengruppe, während die beiden Protonen $H_{(c)}$ als Multiplett eine breite Bande bei 1,65 ppm ergeben.

Damit ist die Struktur des Reduktionsprodukts und gleichzeitig auch die des Perjodatoxidationsprodukts bewiesen.

Ergebnis der Perjodatoxidation von Mebhydrolinum

Die Oxidation von Mebhydrolinum verbraucht etwa 4 Oxidationsäquivalente Natriumperjodat (Diagramm 7). Das danach in hoher Ausbeute erwartete Tetradehydromebhydrolinum (XXIV) wurde nur zu 55 % erhalten. Als zweites Reaktionsprodukt wurde das Dilactam XXVI zu 35 % isoliert. Dagegen konnte die Entstehung der Didehydroverbindung XXIII nicht nachgewiesen werden.

Deutung des Reaktionsverlaufs

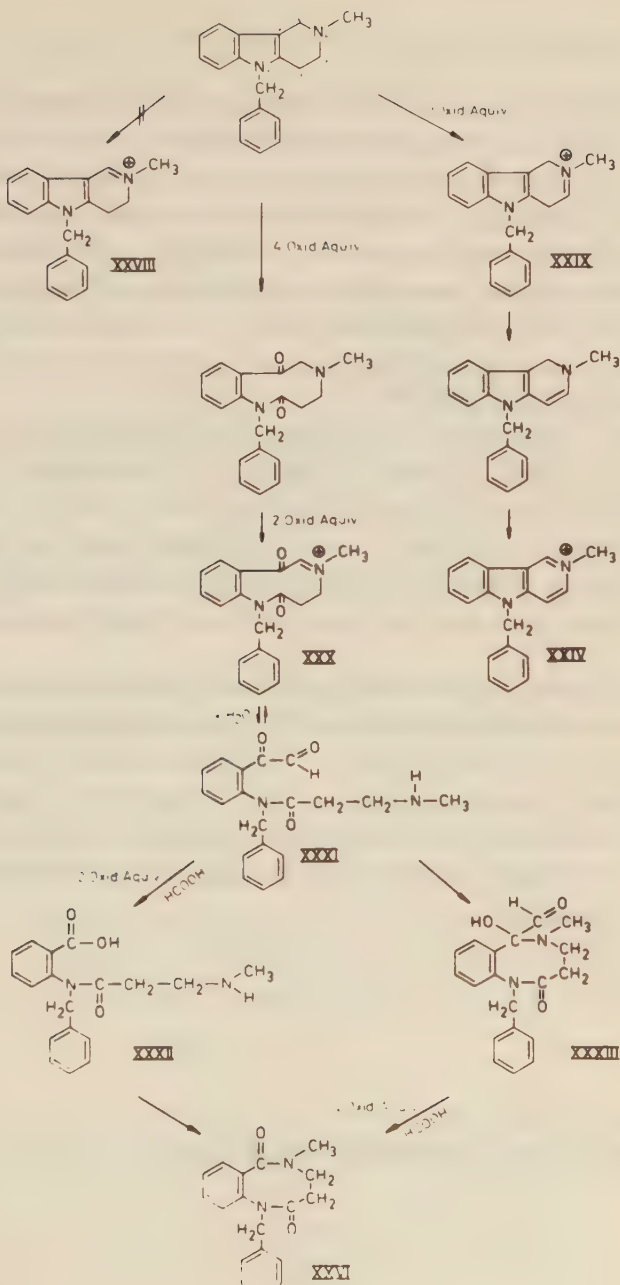
a) Tetradehydromebhydrolinum

Nach den von Möhrle ²⁹⁾ an tertiären Aminen durchgeführten Untersuchungen greift das Natriumperjodat am basischen Stickstoff an. Beim Mebhydrolinum könnte die unspezifische Dehydrierung in Richtung zum C-6- oder zum C-4-Atom erfolgen, wobei die Imoniumverbindungen XXVIII oder XXIX entstehen würden. Die zu XXIV führende Dehydrierung bleibt vermutlich wie bei den entsprechenden Isochinoliniumverbindungen ⁴⁰⁾ nicht auf der Stufe XXIX stehen. Das quartäre Imoniumsalz geht durch Verschiebung der Doppelbindung nach C-3 in Konjugation zur Indoldoppelbindung in das "Enamin" 3,4-Didehydromebhydrolinum über, dessen Aromatisierungstendenz so groß ist, daß wahrscheinlich ohne weiteren Verbrauch von Perjodat sofort die C=N-Doppelbindung nach C-6 eingeführt wird ⁴¹⁾.

Wenn dieser vorgeschlagene Reaktionsmechanismus stimmt, würde für das nur in 55prozentiger Ausbeute erhaltene Tetradehydromebhydrolinum nur 1 Oxidationsäquivalent Natriumperjodat verbraucht werden. Für den zum Dilactam führenden Reaktionsweg stehen dann noch etwa 3 Oxidationsäquivalente zur Verfügung.

40) J. Knabe, Arch. Pharmaz. 292, 416 (1959)

41) H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. Acta 32, 960 (1949)



b) Dilactam XXVI

Da die Oxidation sofort unter schnellem Verbrauch von Perjodat einsetzte und die Dolby-Spaltung der Indolderivate relativ rasch erfolgt³⁾, konnte angenommen werden, daß vor der unspezifischen Dehydrierung zu (XXVIII), die im allgemeinen deutlich langsamer verläuft^{20) 29)}, die Indolbindung gespalten wird, wobei ein reaktionsfähiges α -Aminoketon entsteht. Diese Stoffklasse ist gegenüber Perjodat empfindlich⁴²⁾. Die anschließende Dehydrierung führt zur Imoniumverbindung XXX, die in wässrigem Medium mit dem Phenylglyoxal-Derivat XXXI im Gleichgewicht steht⁴²⁾.

Die Abspaltung der Aldehydgruppe als Ameisensäure liefert das Benzoessäurederivat XXXII, das dann unter Lactambildung cyclisiert. Ein weiterer möglicher Reaktionsweg führt von XXXI über eine ringverengte Pseudobase XXXIII zum Dilactam XXVI. Der letztere Reaktionsweg ist wahrscheinlicher, da das Benzoessäure-Amin-Derivat XXXII vermutlich nicht quantitativ zum Lactam cyclisieren würde.

Nach dem vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus würden bei 100prozentiger Ausbeute an Dilactam 8 Oxidationsäquivalente Perjodat verbraucht werden. Die noch zur Verfügung stehenden 3 Oxidationsäquivalente stehen also mit dem zu 35 % erhaltenen Oxidationsprodukt größenordnungsmäßig in Übereinstimmung, so daß die Bilanz des Perjodatverbrauchs für die beiden vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen etwa aufgeht.

42) W. Haug, Dissertation Tübingen 1966

III. QUECKSILBER(II)-DEHYDRIERUNG VON INDOLALKALOIDEN

Die Dehydrierung von tertiären Aminen mit Quecksilber(II)-acetat unter Zusatz von Dinatriumäthylendiamintetraacetat als Komplexbildner führte bei N-methylierten Tetrahydroisochinolinalkaloiden zu den entsprechenden Dihydro- oder Isochinoliniumderivaten⁴⁰⁾. Der Quecksilber(II)-ÄDTA-Komplex greift am tertiären Stickstoff an und es resultiert nach dem Entzug zweier Elektronen eine Imoniumverbindung⁴³⁾.

Für den Verlauf der Dehydrierung sind normalerweise hauptsächlich sterische und weniger elektronische Faktoren ausschlaggebend⁴⁴⁾. Der Angriff erfolgt stets in Richtung zu dem, dem Stickstoff benachbarten C-Atom, das ein zum freien Elektronenpaar transplanar stehendes H-Atom trägt. Dabei gilt die Regel, daß bei gleicher Konstellation von H-Atomen solche am tertiären C-Atom vor denen am sekundären C-Atom dehydriert werden.

In der Literatur sind widersprechende Ergebnisse bei der Dehydrierung des Indolalkaloids Reserpin mit Quecksilber(II)-acetat beschrieben.

Es sollte daher an basischen Indolderivaten untersucht werden:

1. Der Reaktionsablauf mit dem komplexen Quecksilber(II)-ÄDTA-Reagens bei Yohimbin (XI) und Reserpin (XII), wobei interessierte, ob sterisch einheitliche Produkte entstehen und der Mechanismus den oben aufgeführten Regeln folgt.

43) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharmaz. 302, 291 (1969)

44) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 18 (1966)

2. Die Dehydrierung des γ -Carbolinderivats Mebhydrolinum (XIII); dabei sollte festgestellt werden, ob vorzugsweise eine vinyloge Amidiniumstruktur entsteht, oder die Reaktion ähnlich wie bei Tetrahydroisochinolinien verläuft.

Hg(II)-ÄDTA⁺)-Dehydrierung von Yohimbin (XI)

Die Dehydrierung wurde mit Quecksilber(II)-acetat und Dinatrium-äthylendiamintetraacetat unter Standardbedingungen⁴⁵⁾ durchgeführt. Dabei wurden etwa 2 Oxidationsäquivalente verbraucht.

Aus dem nach der Aufarbeitung zu 65 % erhaltenen Rohprodukt konnte die erwartete 3,4-Didehydroverbindung (XIV) des Yohimbins als Perchlorat kristallin erhalten werden. Dabei fiel auf, daß sich zweierlei deutlich verschieden gefärbte Kristalle abschieden, die sich in ihrem Schmelzpunkt um etwa 60 ° unterschieden, jedoch bei der Untersuchung dieselben R_f-Werte von 0,38 aufwiesen und deckungsgleiche IR-Spektren lieferten. Es muß daher angenommen werden, daß es sich um Kristallmodifikationen des 3,4-Didehydroyohimbins handelte. Die eine Modifikation des erhaltenen 3,4-Didehydroyohimbin-Perchlorats hatte einen Schmelzpunkt von 265 - 268 °, während die andere mit dem Literatur-Wert von 205 - 206 °⁴⁶⁾ übereinstimmte.

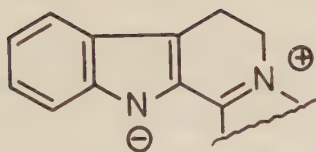
Das Salz wurde weiter charakterisiert durch die elementare Zusammensetzung, durch Vergleich der IR-⁴⁷⁾ und der pH abhängigen UV-Spektren^{47) 48)} sowie durch das Massenspektrum der Base.

45) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 297, 474 (1964)

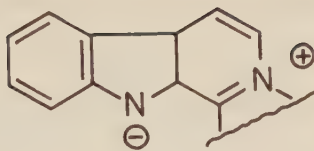
46) F.L. Weisenborn und P.A. Diassi, J. Amer. chem. Soc. 78, 2022 (1956)

47) H. Auerhoff und F. Moll, Arch. Pharmaz. 292, 540 (1959)

+) Unter Hg(II)-ÄDTA ist das Reagens Quecksilber(II)-acetat zusammen mit der äquivalenten Menge Dinatriumäthylendiamintetraacetat zu verstehen; Hg(II)-AeDTA dagegen ist Dinatriumquecksilberäthylendiamintetraacetat, hergestellt aus Quecksilberoxid und Dinatriumäthylendiamintetraacetat.



XIV



XV

Die Entstehung des 3,4, 5,6-Tetradehydroyohimbins (XV) konnte durch den Vergleich mit der durch Palladium-Maleinsäure-Dehydrierung¹⁹⁾ dargestellten authentischen Verbindung ausgeschlossen werden.

Obwohl also die Dehydrierung mit dem Quecksilber(II)-ÄDTA-Komplex sehr spezifisch in Richtung des tertiären C-3-Atoms verläuft, war die Ausbeute mit etwa 40 % verhältnismäßig gering. Dies dürfte hauptsächlich auf die schlechte Extrahierbarkeit bzw. relativ gute Wasserlöslichkeit der Anhydroniumverbindung sowie z. T. auf die leichte Verseifbarkeit der Estergruppe beim Alkalisieren zurückzuführen sein.

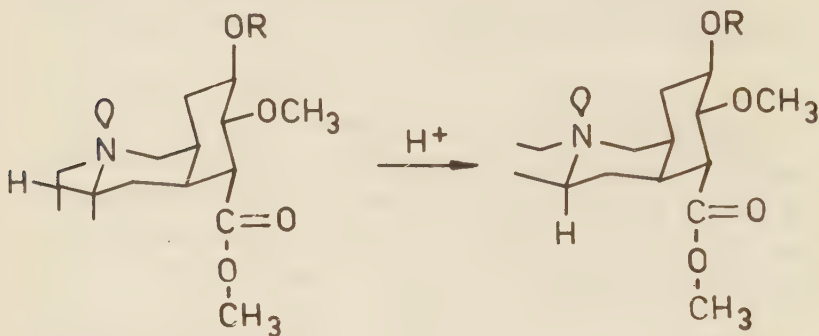
Die Voraussetzung für die Dehydrierung, nämlich eine antiperiplanare Konformation des Wasserstoffatoms an C-3 und des einsamen Elektronenpaares an N_(b), ist beim Yohimbin mit seinem trans-Chinolizidin-System gegeben. Der Verbrauch von 2 Oxidationsäquivalenten mit demselben Dehydrierungsmittel ist in der Zwischenzeit auch von anderen Arbeitsgruppen⁴⁹⁾ bestätigt worden.

48) H. Schwarz und E. Schlittler, *Helv. chim. Acta* 34, 629 (1951)

49) L. Barlett, N. J. Dastoor, J. Hrbek jr., W. Klyne, H. Schmid und G. Snatzke, *Helv. chim. Acta* 54, 1238 (1971)

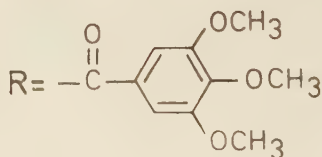
Hg(II)-AcDTA-Dehydrierung von Reserpin

Weisenborn ⁴⁶⁾ und Bayer ⁵⁰⁾ kamen bei der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung von Reserpin(XII) zu sich widersprechenden Ergebnissen. Während Weisenborn unter üblichen Dehydrierungsbedingungen in Übereinstimmung mit dem Leonardschen Mechanismus ⁵¹⁾ bei dem cis-Chinolizidin-Derivat Reserpin keine Reaktion mit Quecksilber(II)-acetat beobachten konnte, erhielt Bayer in 90proz. Ausbeute das 3,4-Didehydroreserpin.



3-epiallo-Verbindung

allo-Verbindung



50) J. Bayer und L. Szporny, Magyar Chem. Folyóirat (Ung. Z. Chem.) 65, 24 (1959)

51) N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer, K. W. Gash, J. Amer. chem. Soc. 77, 439 (1955)

Da Phillamy und Mitarbeiter ⁵²⁾ fanden, daß bei Reserpin eine säure-katalysierte Isomerisierung vom epiallo- zum allo-Epimeren eintritt, und Bayer in 50prozentiger Essigsäure arbeitet, dürfte die hohe Ausbeute an 3,4-Didehydroreserpin auf eine vorgeschaltete Umlagerung in die 3-Iso-Verbindung oder auf eine unspezifische Oxidation zurückzuführen sein.

Bei den von uns gewählten Dehydrierungs-Bedingungen in wässrigem Dimethylformamid oder in wässrigem Dioxan kann jedoch eine Isomerisierung ausgeschlossen werden.

Es war überraschend, daß nach spätestens 15 Minuten die Quecksilberabscheidung begann und nach 90 Minuten nahezu 2 Oxidationsäquivalente verbraucht waren.

Das nach der Aufarbeitung zu 55 % erhaltene Rohprodukt war nach dem DC wesentlich stärker durch Zersetzungsprodukte, die am Startpunkt blieben, verunreinigt als bei der Dehydrierung des Yohimbins. Die Ausbeuten an reinem Perchlorat waren deswegen beim 3,4-Didehydroreserpin mit 20 % auch wesentlich kleiner als beim 3,4-Didehydro-yohimbin.

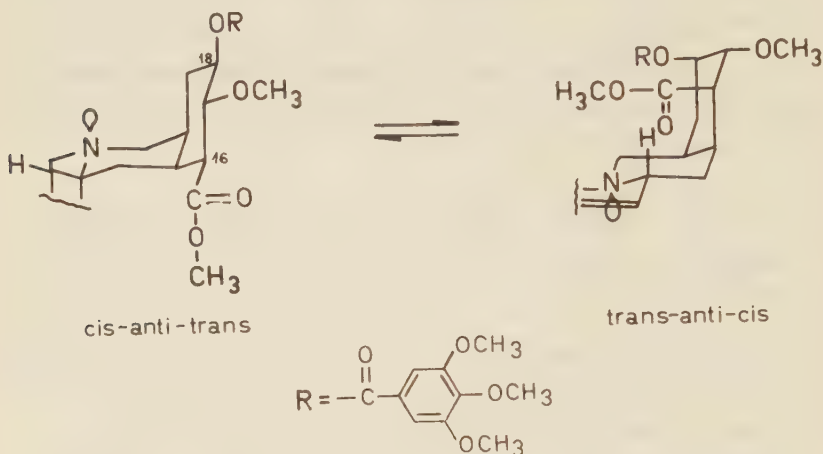
Das 3,4-Didehydroreserpin wurde durch die Elementaranalyse, durch Vergleich des pH-abhängigen UV- und IR-Spektrums ⁵³⁾ und durch das für die Anhydronium-Base massenspektrometrisch ermittelte Molekulargewicht charakterisiert. Der Schmelzpunkt des Perchlorats lag bei 220 ° und entsprach damit nicht vollständig dem Literaturwert ⁵⁰⁾.

52) H.B. Mac Phillamy, L. Dorfman, C.F. Huebner, E. Schlittler und A.F. St. André, J. Amer. chem. Soc. 77, 1051 (1955)

53) K.G. Krebs und N. Futscher, Arzneimittel-Forsch. 10, 75 (1960)

Sterische Spezifität des Hg(II)-AeDTA-Komplexes bei
der Dehydrierung von Reserpin

Nach Huebner und Mitarbeiter⁵⁴⁾ liegt Reserpin in Lösung in einem cis-anti-cis und trans-anti-cis Gleichgewicht vor:



Dabei ist aufgrund der äquatorialen Stellung der großen raumfüllenden Substituenten an C16 und C18 die cis-anti-cis Konformation energetisch begünstigt. Aus den beiden Konformationen ist zu sehen, daß nach dem stereoelektronischen Prinzip wohl die letztere dehydriert werden kann, die erstere aber nicht.

Die bei der Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung des cis-Chinolizidinderivats Reserpin zunächst überraschende Quecksilberabscheidung, die dem Entzug von zwei Elektronen entsprach, läßt sich aus dem oben aufgeführten Gleichgewicht erklären. Zunächst kommt es unter Quaternisierung des basischen Stickstoffatoms zur Ausbildung eines N-mercurierten Komplexes.

54) C.F. Huebner, H.B. Mac Phillamy, E. Schlittler und A.F. St. André, *Experientia* 11, 303 (1955)

Bei der großen Raumerfüllung des quecksilberhaltigen Komplexes ist ein N-Mercurierungsprodukt unter Vermeidung von 1,3-Wechselwirkung nur aus der trans-anti-cis-Form möglich, bei der dann aufgrund des stereoelektronischen Prinzips eine Dehydrierung erfolgen kann.

Da bei der Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat allein dem Rest HgOAc am Stickstoff nur eine geringe Raumerfüllung zukommt⁴³⁾, dürfte hier das Gleichgewicht weitgehend auf der cis-anti-cis Form bestehen bleiben und die Reaktion nicht oder nur wesentlich langsamer ablaufen. Um diese Überlegungen zu überprüfen, wurde Reserpin bei gleichen Reaktionsbedingungen erneut einer Quecksilber(II)-AeDTA- und einer Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung unterworfen.

Während mit Hg(II)-AeDTA die Quecksilberabscheidung nach 12 Minuten begann und nach der Reaktionszeit von 1 Stunde 2 Oxidationsäquivalenten entsprach, schied sich bei der Dehydrierung mit Quecksilber(II)-acetat die etwas mehr als einem Oxidationsäquivalent entsprechende Menge an Quecksilber(I)-acetat erst nach dem Erkalten der Reaktionslösung ab. Im letzten Fall war jedoch sowohl dc als auch UV-spektroskopisch kein 3,4-Didehydroreserpin nachzuweisen.

Dieses Ergebnis stand in Übereinstimmung mit den obigen Überlegungen und mit den von Weisenborn¹⁷⁾ durchgeführten Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierungen von Reserpin.

Es muß also bei dem Mechanismus der Dehydrierung unter stereoelektronischen Bedingungen stets von der Antiperiplanarität des N-mercurierten Komplexes ausgegangen werden, wenn richtige Voraussagen getroffen werden sollen. Die Konformation des Ausgangsamins spielt dagegen keine Rolle. Aufgrund der verschiedenen räumlichen Größe von Quecksilber(II)-AeDTA und Quecksilber(II)-acetat ist daher eine unterschiedliche Reaktionsweise möglich und auch erklärbar.

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von Mebhydrolinum (XIII):

Die Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von Mebhydrolinum unter Standardbedingungen zeigte einen Verbrauch von 2,4 Oxid.-Äquivalenten. Bei der Aufarbeitung des Dehydrierungsansatzes durch Ausschütteln der mit Natronlauge alkalisierten wässrigen Lösung mit Aether erhielt man einen öligen, gelben Rückstand, aus dem die Tetradehydroverbindung des Mebhydrolinums als Perchlorat kristallisierte.

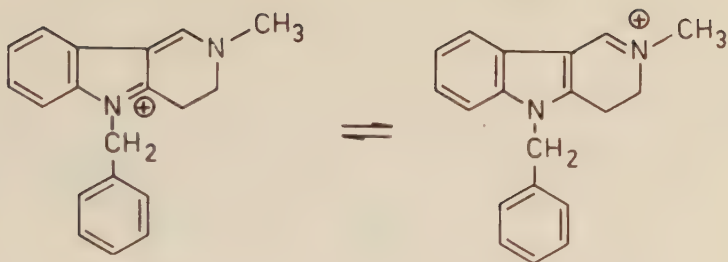
DC Untersuchungen zeigten jedoch, daß nach der natronalkalischen Ausschüttelung nicht mehr dasselbe Dehydrierungsprodukt vorlag wie direkt nach der Dehydrierung. Daher wurde versucht, die eventuell entstandene Didehydroverbindung nach dem von Knabe bei Isochinolin^{55) 56)} beschriebenen Verfahren als Pseudocyanid zu fällen, um damit quantitative Aussagen über das prozentuale Verhältnis der entstandenen Didehydro- und Tetradehydroverbindung machen zu können.

Dabei zeigte sich, daß das Pseudonitril in 90proz. Ausbeute erhalten werden konnte, während die Tetradehydroverbindung auch nicht in geringer Menge nachweisbar war.

Die Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von Mebhydrolinum führt also, wie aufgrund theoretischer Überlegungen auch zu erwarten, ausschließlich zur Didehydroverbindung. Sie verläuft trotz der sterischen Gleichwertigkeit der dem basischen Stickstoff benachbarten sekundären C-Atome ausschließlich in die Richtung, bei der das mesomeriestabilisierte vinyloge Amidiniumion entsteht:

55) J. Knabe und J. Kubitz, Arch. Pharmaz. 296, 591 (1963)

56) J. Knabe und G. Grund, Arch. Pharmaz. 296, 820 (1963)



Eine weitere Dehydrierung zum Tetradehydromebhydrolinum (XXIV) findet nicht statt.

Spektroskopische Identifizierung von Didehydromebhydrolinum

Das IR-Spektrum des Pseudonitrils entspricht weitgehend dem des Mebhydrolinums. Die Absorptionen der ungesättigten CH-Valenzschwingungen bei $3000 - 3100 \text{ cm}^{-1}$ und der gesättigten CH-Valenzschwingungen bei $2800 - 2960 \text{ cm}^{-1}$ sind wie beim Mebhydrolinum vorhanden, allerdings ist die Bande der N-CH_3 -Gruppe um 20 cm^{-1} von 2785 nach 2805 cm^{-1} verschoben und in ihrer Intensität wesentlich geringer. Wahrscheinlich liegt das Pseudonitril nicht ausschließlich in der Form A vor, sondern steht in einem Gleichgewicht mit der

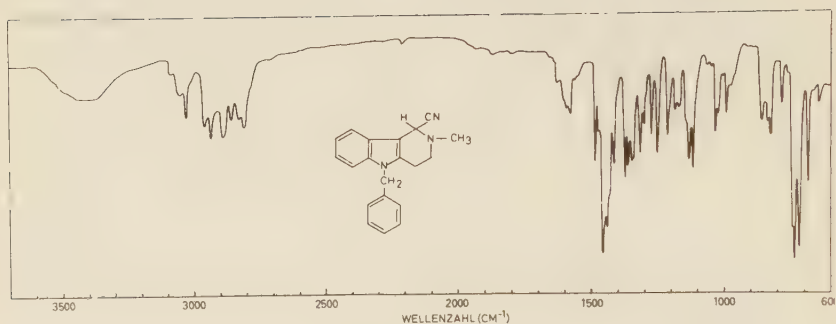
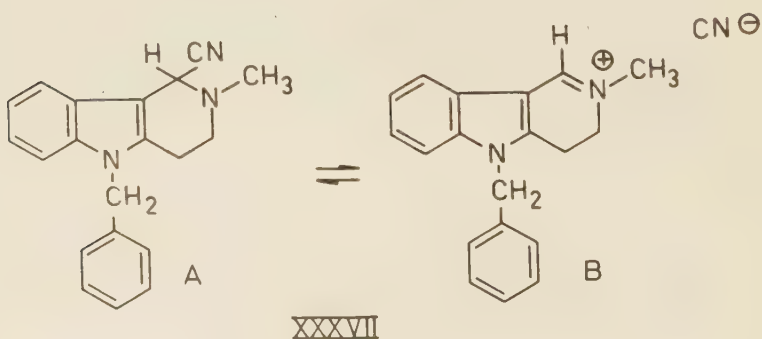


Abb. 13: IR-Spektrum des Pseudonitrils (XXXVII) von Didehydroindolium in KBr

Salz-Form B, die aufgrund des quartären Stickstoffs keine normale N-Methyl-Absorption mehr ergibt ³⁴⁾.



Die $\text{-C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingung erscheint in sehr schwacher Intensität bei 2210 cm^{-1} .

Die IR-Spektren des aus dem Pseudonitril dargestellten Jodids unterscheiden sich im wesentlichen durch geringere Absorptionen der gesättigten CH -Valenzschwingungen und vor allem durch das Fehlen der $\text{N-Methyl-Valenzabsorption}$ bei $2760 - 2820\text{ cm}^{-1}$ ³⁴⁾. Dagegen zeigt die $\text{-C}\equiv\text{N}^+$ -Valenzabsorption, die im Mebhydrolinum selbst nicht auftritt und im Pseudonitril nur schwach angedeutet ist, bei 1640 cm^{-1} eine intensive Bande.

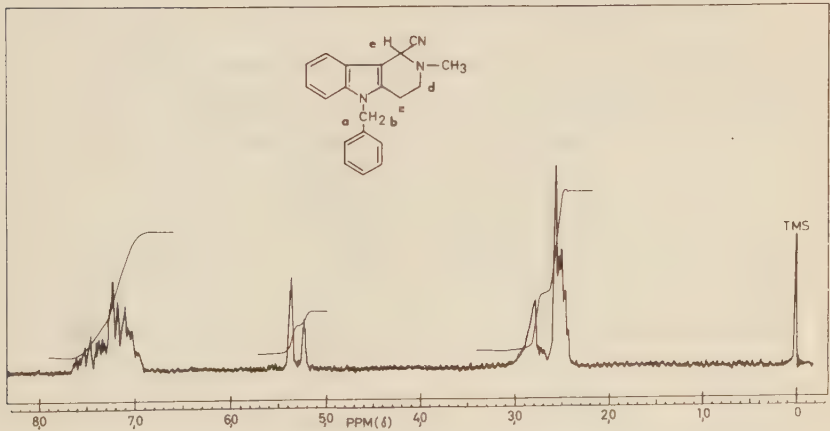


Abb. 14: NMR-Spektrum von XXXVII in DMSO-d_6

Das Kernresonanzspektrum des Pseudonitrils zeigt neben der Absorption für 9 aromatische Protonen bei $\delta = 6,9 - 7,6$ ppm das auch beim Mebhydrolinium bei 5,35 ppm erscheinende Singulett der beiden benzyllischen Methylenprotonen. Das einem Proton entsprechende Singulett bei 5,25 ppm tritt neu auf und kann aufgrund der großen chemischen Verschiebung zu tieferem Feld gegenüber dem Mebhydrolinium, bei dem die beiden geminalen Protonen bei 3,6 ppm ein Singulett ergeben, nur dem der Cyanogruppe benachbarten Proton $H_{(e)}$ zugeordnet werden. Die Signale der 4 Protonen $H_{(c)}$ und $H_{(d)}$ überlappen und bilden eine breite Bande bei 2,8 ppm. Das teilweise vom DMSO überlagerte Singulett der N-Methylgruppe absorbiert wie auch beim Mebhydrolinium bei 2,55 ppm.

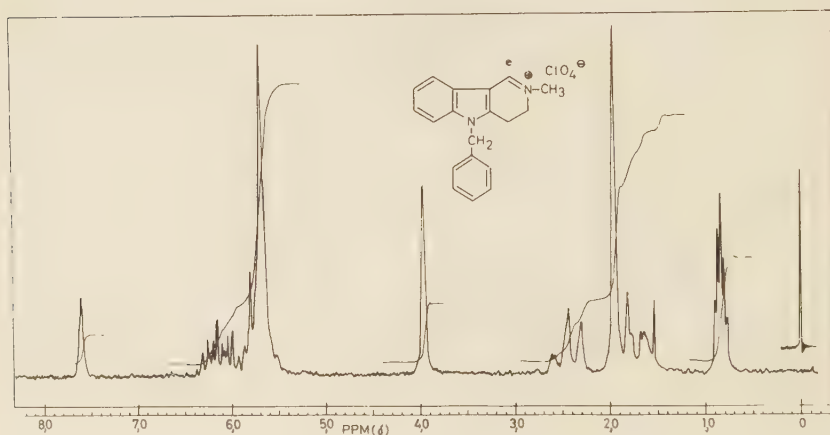


Abb. 15: NMR-Spektrum von Didehydromebhydrolinium-Perchlorat (XXXIX) in DMSO- d_6 (Reg. Ber. um 100 Hz verschoben)

Im Kernresonanzspektrum des Didehydromebhydrolinium-Perchlorats tritt das Signal des dem positivierten Stickstoff benachbarten Protons $H_{(e)}$ mit einer starken chemischen Verschiebung zu tieferem Feld gegenüber dem Pseudonitril ($\delta = 5,25$ ppm) oder gegenüber den beiden Methylenprotonen des Mebhydroliniums ($\delta = 3,6$ ppm) bei $\delta = 9,25$ ppm auf. Die chemische Verschiebung ist jedoch nicht ganz so groß wie beim Tetradehydromebhydrolinium, bei dem das Proton $H_{(e)}$ bei 10,9 ppm erscheint. Die Lage der 9 aromatischen Protonen blieb dagegen unverändert.

Die beiden benzyllischen Protonen ergeben ein Singulett bei 5,6 ppm, das damit zwischen den Absorptionen dieser Protonen des Mebhydrolinium-Perchlorats bei 5,45 ppm und des Tetradehydromebhydrolinium-Perchlorats bei 5,90 ppm liegt. Die Resonanzen der Protonen der quartären N^+-CH_3 -Gruppe bei 3,65 ppm erscheinen ebenfalls zwischen denen des Mebhydrolinium-Perchlorats bei 3,08 ppm und der Tetradehydroverbindung bei 4,46 ppm.

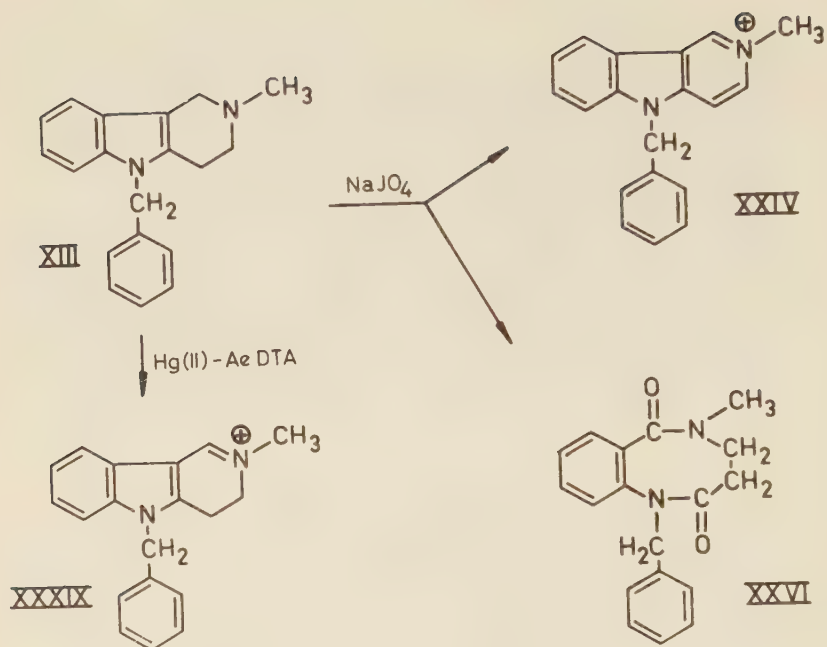
Von den beiden Triplets der Methylenprotonen mit den Zentren bei $\delta = 4,1$ und $\delta = 3,5$ ppm ist das bei höherem Feld liegende von dem Singulett der N-Methylgruppe überlagert. In deuterierter Trifluoressigsäure ist die Bandenlage jedoch geringfügig verschoben, so daß hier keine Überlappung mehr stattfindet ($J = 8$ Hz). Es konnte allerdings nicht mit Sicherheit entschieden werden, welche Signale welcher Methylengruppe entsprechen, doch dürfte das bei höherem Feld liegende Triplet der dem quartären Stickstoff benachbarten Methylengruppe zuzuordnen sein.

Palladium-Maleinsäure-Dehydrierung von Mebhydrolinum

Die Dehydrierung von Mebhydrolinum mit Palladium-Maleinsäure lieferte in einer Ausbeute von 95 % ebenfalls die Didehydroverbindung. Auch hier wird ausschließlich die zur vinylogenen Amidiniumverbindung führende Dehydrierung beschritten. Bei Indolalkaloiden mit β -Carbolinstruktur, die keine mesomeriestabilisierte Amidiniumstruktur zuläßt, werden mit Palladium-Maleinsäure stets die entsprechenden Tetradehydroverbindungen gebildet ¹⁹⁾.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Dehydrierung von o-Aminophenol und o-Phenylendiamin mit Perjodat führt intermediär zu den o-Chinonimin- bzw. o-Chinondiimin-Verbindungen, die in einer Art Michael-Addition mit der nucleophilen Ausgangssubstanz weiterreagieren.
Während die Oxidation des o-Aminophenols weitgehend das 3-Aminophenoxazon (2) lieferte, konnte das entsprechende 2,3-Diaminophenazin beim o-Phenylendiamin nur in sehr geringer Ausbeute gefaßt werden, da die Reaktion aufgrund der größeren Nucleophilie der Aminogruppe weiterläuft und vorzugsweise polymere Verbindungen ergibt.
2. Die Perjodatoxidation der beiden Indolalkaloide Yohimbin und Reserpin führte zu den entsprechenden Aminoxiden. Ketolactame, die bei Spaltung der Indoldoppelbindung zu erwarten wären, entstehen nicht. Damit besteht keine allgemeine Gültigkeit der "Dolby-Spaltung" für die basisch substituierten Indolderivate Yohimbin und Reserpin.
Die Oxidation des γ -Carbolinderivats Mebhydrolinum (XIII) (Omeril^R) erfolgte vergleichsweise rascher. Durch eine unspezifische Dehydrierung am basischen tertiären Stickstoff entstand das Tetradehydromebhydrolinum (XXIV).
Als weiteres Oxidationsprodukt konnte das 8gliedrige Dilactam XXVI isoliert werden. Seine Struktur wurde mit Hilfe des hochaufgelösten Massenspektrums und des NMR-Spektrums wahrscheinlich gemacht und durch Lithiumalanat-Reduktion zum entsprechenden Diamin XXVII bewiesen.



Der Reaktionsverlauf, der zu dieser Verbindung XXVI führt, umfaßt neben einer "Dolby-Spaltung" die Oxidation eines α -Amino-ketons und in einer Stufe die Eliminierung eines C-1-Bruchstücks, wahrscheinlich in Form von Ameisensäure.

- Die Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Yohimbin führte, wie die Umsetzung mit Quecksilber(II)-acetat allein, ausschließlich zur 3,4-Didehydroverbindung. Das 3,4, 5,6-Tetradehydroyohimbin, das durch Dehydrierung von Yohimbin mit Palladium-Maleinsäure dargestellt wurde, konnte nicht nachgewiesen werden.

Während die Dehydrierung von Reserpin mit Quecksilber(II)-acetat allein kein 3,4-Didehydroreserpin ergibt, wird diese Verbindung mit Quecksilber(II)-AeDTA erhalten. Die Erklärung für diesen unterschiedlichen Reaktionsverlauf ist auf die größere Raumbeanspruchung des Quecksilberkomplexes im Vergleich zu Quecksilber(II)-acetat zurückzuführen. Eine 1,3-Wechselwirkung des N-Quecksilber-AeDTA-Komplexes mit dem Ring E wird durch Angriff des Reagenzes von hinten unter Konformationsänderung vermieden. Bei der dadurch vorliegenden Konformation des Mercurierungsprodukts besteht Antiperiplanarität des Quecksilber-Komplex-Restes mit dem angulären Wasserstoff an C-3 und damit ist eine Dehydrierung unter stereoelektronischen Bedingungen möglich.

Die Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von Mebhydrolinum führte ausschließlich zur Didehydroverbindung XXXIX. Die Reaktion verläuft nicht wie bei den Tetrahydroisochinolininen vom basischen Stickstoff zu beiden benachbarten sterisch gleichwertigen C-Atomen, sondern quantitativ zum mesomeriestabilisierten vinylogenen Amidinium-Ion; d.h. in diesem Fall bestimmen ausschließlich elektronische Faktoren die Richtung der Dehydrierung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Schmelzpunkts-Mikroskop ermittelt und sind unkorrigiert angegeben.

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien I. Beetz, Kronach, im Pharmazeutisch-chemischen Institut Tübingen und im Pharmazeutischen Institut der FU Berlin ausgeführt.

Molekulargewichtsbestimmungen

Die Mol. -Gew. wurden massenspektrometrisch mit einem Gerät der Firma Varian, Typ CH 7 Varian MAT ermittelt.

Infrarot-Absorptionsspektren

Die Messungen erfolgten im Perkin-Elmer-Spektralphotometer Modell 237. Feste Stoffe wurden als KBr-Preßlinge gemessen.

NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian Gerät Typ A - 60 A bei 60 MHz aufgenommen. Als innerer Standard diente TMS. Die Angaben erfolgten in der δ -Skala.

UV-Spektrophotometrie

Die spektrophotometrischen Bestimmungen wurden im Beckmann Spektralphotometer DB-G durchgeführt. Gemessen wurde in 1 cm Quarz-Küvetten.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Gearbeitet wurde mit der Grundausrüstung der Firma Desaga, Heidelberg. Es wurden mit Kieselgel G "Merck" beschichtete Glasplatten (KG) und DC-Alufolien mit Kieselgel F 254 "Merck" (KF) und Aluminiumoxid F 254 neutral (Typ E) (AF) beschichtet, verwendet. Die Platten wurden 1 Stunde bei 110 °C aktiviert. Die Laufstrecke betrug 10 cm.

Fließmittel: I Butanol: Eisessig : Wasser (40 + 10 + 50)
II Chloroform: Äthanol : Aceton (90 + 10 + 10)
III Essigester: Benzol (20 + 80)
IV Butanol: Wasser (40 + 50)

Die Detektion erfolgte mit Joddampf, mit Dragendorff's-reagens, modifiziert nach THIES und REUTHER ⁵⁷⁾, mit Kaliumjodid-Platinchloridchlorwasserstoff-Reagens (Jodplateat-Reagens "Merck" ⁵⁸⁾) oder durch UV-Licht.

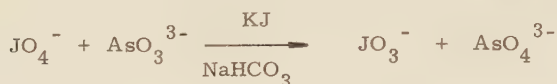
57) H. Thies und F. W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

58) Chromatographie, 2. Auflage, E. Merck AG., Darmstadt (S. 136)

Arbeitsmethoden zur analytischen Bestimmung des

NaJO₄-Verbrauchs

Zur Bestimmung des Verbrauchs an Natriummetaperjodat wurde v. a. die Methode nach Fleury-Lange angewandt⁵⁹⁾. Der Überschuß an NaJO₄ nach der Oxidation wird hier in hydrogencarbonatalkalischer Lösung mit Natriumarsenitstandardlösung in Gegenwart von geringen Mengen Kaliumjodid als Katalysator zu NaJO₃ reduziert und die überschüssige Arsenitlösung mit einer standardisierten Jodlösung titriert.



Neben dieser Methode mußte bei der Oxidation von Mebhydrolinum auf die Malaprade-Methode^{32) 33)} zurückgegriffen werden. Dabei wird in stark saurer Lösung sowohl NaJO₄ als auch NaJO₃ in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen Kaliumjodid zu Jod reduziert.



Das freigesetzte Jod wird anschließend mit Standard-Na₂S₂O₃-Lösung titriert:



Die Differenz zwischen dem Haupt- und Blindwert gibt den Verbrauch an NaJO₄ an.

0,1 n Natriumarsenitlösung:

mit Natriumhydrogencarbonat gepuffert.

59) P. F. Fleury und J. Lange, J. Pharmac. Chim. 17, 107, 196 (1933)

I. 1. Arbeitsvorschrift zur maßanalytischen Bestimmung des NaJO_4 -Verbrauchs bei o-Aminophenol und o-Phenylendiamin in Wasser:

Etwa 50 mg (0,5 mMol) o-Aminophenol bzw. o-Phenylendiamin, genau gewogen, wurden in 50 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gab man 30,00 ml einer 0,05 m NaJO_4 -Lösung hinzu und füllte mit Wasser auf 100 ml auf.

Nach Ablauf der jeweiligen Reaktionszeit wurden je 10,00 ml des Oxi-dationsansatzes entnommen und in einen Jodzählkolben gegeben, der 5,00 ml einer hydrogencarbonathaltigen 0,1 n Na_3AsO_3 , 2 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 0,1 g KJ enthielt. Nach 15 Min. wurde 1 ml einer 0,2 proz. Stärkelösung zugegeben und mit 0,1 n J (Feinburette) titriert.

Ein Blindwert wurde in der gleichen Weise durchgeführt.

Berechnung:

Verbrauch an NaJO_4 in Mol pro Mol Substrat =

$$\frac{\text{Mol. -Gew. (des Substrats)} \times \text{ml } 0,1 \text{ n Jodlösung}}{20\,000 \times \text{Einwaage (g)}}$$

2. Arbeitsvorschrift zur maßanalytischen Bestimmung des NaJO_4 -Verbrauchs bei o-Aminophenol in Dimethylformamid:

Etwa 50 mg (0,5 mMol) o-Aminophenol, genau gewogen, wurden in 50 ml frisch destilliertem Dimethylformamid gelöst. Nach der Zugabe von 30,00 ml einer 0,05 m NaJO_4 -Lösung in Dimethylformamid wurde mit Dimethylformamid auf 100 ml aufgefüllt.

10,00 ml davon wurden nach Ablauf der jeweiligen Reaktionszeit in einen Jodzählkolben einpipettiert, der 5,00 ml der 0,1 n Na_3AsO_3 , 2 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung und 0,1 g KJ enthielt. Nach 15 Min. gab

man 1 ml einer 0,2 proz. Stärkelösung und 50 ml Wasser hinzu und titrierte mit 0,1 n J (Feinbürette).

Der Blindwert wurde in der gleichen Weise mit Dimethylformamid durchgeführt.

II. 1. Arbeitsvorschrift zur maßanalytischen Bestimmung des NaJO_4 -Verbrauchs bei Yohimbin, Yohimbin-N-oxid und Yohimbin-HCl:

Etwa 0,5 mMol der jeweiligen Verbindung, genau gewogen, wurde in 100 ml Methanol p.a. warm gelöst und nach dem Erkalten und Zugabe von 50,00 ml 0,05 m NaJO_4 -Lösung mit Wasser auf 200 ml aufgefüllt.

Für jede Bestimmung pipettierte man 20,00 ml dieser Lösung in einen Jodzahlkolben, der 10,00 ml der 0,1 n Na_3AsO_3 , 2 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung und 0,1 g KJ enthielt. Nach viertelstündigem Stehen titrierte man die überschüssige Natriumarsenitlösung mit 0,1 n J zurück.

Der Blindwert wurde in gleicher Weise in Methanol/Wasser durchgeführt.

2. Arbeitsvorschrift zur maßanalytischen Bestimmung des NaJO_4 -Verbrauchs bei Reserpin, Reserpin-N-oxid und Reserpin-HCl:

Etwa 0,25 mMol, genau gewogen, wurden in 150 ml Aceton p.a. gelöst, mit 25,00 ml 0,05 m NaJO_4 -Lösung versetzt und mit Wasser auf 200 ml aufgefüllt.

Die Bestimmung erfolgte dann nach II. 1. Jedoch mußte vor jeder Titration noch 50 ml Wasser zugegeben werden, um einen schärferen Umschlagspunkt zu erhalten.

3. Arbeitsvorschrift zur vergleichenden Bestimmung des
 NaJO_4 -Verbrauchs bei Yohimbin und Reserpin:

Etwa 0,5 mMol Yohimbin bzw. Reserpin, genau gewogen, wurden in 150 ml Äthylglykol (Äthylenglykolmonoäthyläther) p.a. bzw. in einem zweiten Versuch in 150 ml Dioxan p.a. gelöst, mit 50,00 ml 0,05 M NaJO_4 -Lösung versetzt und mit Wasser auf 250 ml aufgefüllt. Je 25,00 ml der Lösung wurden zu verschiedenen Reaktionszeiten entnommen und der Überschuß der 10,00 ml 0,1 N Na_3AsO_3 nach Zusatz von 50 ml Wasser mit 0,1 N J zurücktitriert.

III. Arbeitsvorschrift zur maßanalytischen Bestimmung des
 NaJO_4 -Verbrauchs bei Mebhydrolinum (Omeril^R):

Etwa 0,5 mMol Mebhydrolinum, genau gewogen, wurden in 120 ml Methanol p.a. gelöst und nach Zugabe von 50,00 ml einer 0,05 M NaJO_4 -Lösung mit Wasser auf 200 ml aufgefüllt. Nach verschiedenen Zeiten wurden 20,00 ml des Reaktionsgemisches entnommen und in einem Jodzahlkolben mit 500 mg KJ und 10 ml 2N H_2SO_4 versetzt. Das ausgeschiedene Jod konnte dann titrimetrisch mit 0,1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bestimmt werden.

Die Differenz zwischen Haupt- und Blindwert gab den Verbrauch an NaJO_4 an.

Oxidation von o-Aminophenol mit Natriummetaperjodat
in wässrigem Milieu (I):

2,18 g (0,02 mol) o-Aminophenol wurden in 40 ml Methanol gelöst und dazu eine Lösung von 6,42 g (0,03 mol) Natriummetaperjodat in 30 ml Wasser gegeben und anschließend 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt.

Durch langsames Hinzufügen von Wasser schied sich ein dunkelrotbraunes Pulver ab. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen des Niederschlags erfolgte die Reinigung durch Sublimation und anschließende Umkristallisation aus Äthanol.

Schmp. 251° (Mischschmp. mit III zeigte keine Depression)

Ausbeute: Rohprodukt 1,90 g (94 % d. Th.)

nach der Umkristallisation 0,95 g (47 % d. Th.)

Rf 0,65 (KF; FM. I)

IR-Spektrum (KBr) :

Banden im Bereich der NH- und OH-Valenzschwingungen bei 3410 und 3300 cm^{-1} , Carbonylbande (Schulter) bei 1655 cm^{-1} , Phenoxazonbanden bei 1585 , 1570 , 1495 , 1470 cm^{-1} .

3-Aminophenoxazon(2) (I):

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (212,2) Ber.: C 67,92 H 3,79 N 13,20

Gef.: C 68,08 H 3,84 N 13,37

Oxidation von o-Aminophenol mit Natriummetaperjodat
in Dimethylformamid (II):

2,18 g (0,02 mol) o-Aminophenol wurden in 20 ml gereinigtem und frisch destilliertem Dimethylformamid gelöst und mit einer Lösung von 6,42 g (0,03 mol) Natriummetaperjodat in 110 ml Dimethylformamid versetzt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde langsam Wasser zugegeben, der Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Die Aufarbeitung des Rohprodukts erfolgte wiederum durch Sublimation und Umkristallisation aus Äthanol.

Schmp. : 250 ° (Mischschmp. mit III zeigte keine Depression)

Ausbeute: Rohprodukt 1,70 g (85 % d. Th.)
nach der Umkristallisation 0,60 g (30 % d. Th.)

Rf 0,65 (KF; FM. I)

IR-Spektrum (KBr) deckungsgleich mit I

Oxidation von o-Aminophenol mit Quecksilberoxid (III):

Nach ¹⁰⁾wurden 2,18 g o-Aminophenol in 120 g thiophenfreiem Benzol unter Zusatz von 10 ml Äthanol gelöst. In die siedende Lösung wurden langsam 12 g feinverriebenes Quecksilber(II)-oxid gegeben, wobei sich die Lösung dunkelrot verfärbte. Der Ansatz wurde 6 Stunden lang unter Rühren und Rückfluß auf dem Wasserbad am Sieden gehalten. Nach dem Abfiltrieren des entstandenen Quecksilbers und des überschüssigen Quecksilber(II)-oxids wurde die Lösung eingeeengt und allmählich Wasser zugegeben. Dabei schied sich ein dunkelrotbraunes Pulver ab. Durch Sublimation und mehrmaliges Umkristallisieren des abfiltrierten Rohprodukts aus Äthanol konnten kleine, rote Kristalle erhalten werden.

Schmp.: 251 ° (Lit. ¹⁰⁾ 249 °)

Ausbeute: Rohprodukt 1,60 g (86 % d. Th.)
nach der Umkristallisation 0,55 g (27 % d. Th.)

Rf 0,65 (KF; FM. I)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit I.

Oxidation von o-Phenylendiamin mit Natriummetaperjodat (IV):

2,16 g (0,02 mol) o-Phenylendiamin wurden in 80 ml Wasser gelöst und in kleinen Anteilen unter Kühlen mit einer Lösung von 6,42 g (0,03 mol) Natriummetaperjodat in 60 ml Wasser versetzt und 24 Std. gerührt.

Der abfiltrierte, schwarze amorphe Niederschlag von 1,95 g wurde säulenchromatographisch über Aluminiumoxid (neutral, Woelm, Aktiv. II) durch Elution mit Methanol vom größten Teil der schwarzen, polymeren Produkte befreit. Das zur Trockne gebrachte Eluat von 0,7 g bestand dc (AF; FM IV) aus mindestens 6 Produkten, wobei der schwache gelbbraune Fleck vom $R_f \approx 0,80$ mit dem aus o-Phenylendiamin und Eisen(III)-chlorid¹³⁾ hergestellten 2,3-Diaminophenazin identisch war.

Durch Sublimation bei 180° im Hochvak. konnte etwa 1 mg von 2,3-Diaminophenazin dc rein erhalten werden.

Schmp.: über 350°

Ausbeute: unter 1 % d. Th.

R_f 0,80 (AF; FM. IV)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit V.

Oxidation von o-Phenylendiamin mit Eisen(III)-chlorid¹³⁾ (V):

5,6 g o-Phenylendiamin wurden in 120 ml Wasser gelöst und unter Wasserkühlung und kräftigem Umschütteln in kleinen Portionen mit 40 ml einer 40proz. Eisen(III)-chloridlösung versetzt. Nach 6 Std. wurden die dunkelbraunen Kristalle abfiltriert, mit wenig verdünnter Salzsäure gewaschen, in 150 ml Wasser gelöst und die siedende Lösung mit heißer verdünnter Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt.

Der gelbbraune Niederschlag wurde in 2proz. Schwefelsäure heiß gelöst und in siedende verdünnte Ammoniaklösung gegeben. Nach zweimaliger Reinigung über das Sulfat und die Base erhielt man schließlich lange goldgelbe Nadeln der Base, die jedoch erst durch Umkristallisation aus Äthanol/Wasser und Sublimation im Hochvak. bei 180° dc rein erhalten werden konnte.

Schmp.: über 350° (Lit. ¹³⁾ keine Angabe des Schmp.)

Ausbeute: 1,1 g (20 % d. Th.) nach Umkristallisation
aus Äthanol/Wasser

Rf 0,80 (AF; FM. IV)

IR-Spektrum (KBr):

3430 - 3150 cm^{-1} NH-Valenzschwingungen,
C = N-Streckschwingung bei 1630 cm^{-1} , 1,2-disubstituierter Benzolring bei 750 cm^{-1} .

2,3-Diaminophenazin (V):

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4$ (210,2)	Ber.: C 68,56 H 4,79 N 26,65
	Gef.: C 68,18 H 4,68 N 26,78

Mol.-Gew.-Bestimmung:

Ber.: 210,2	Gef.: 210 (massenspektrom.)
-------------	-----------------------------

Oxidation von 2,3-Dimethylindol mit Natriummetaperjodat³⁾ (VII):

Eine Lösung von 5,7 g (0,026 mol) Natriummetaperjodat in 50 ml Wasser wurde zu einer Lösung von 1,77 g (0,01 mol) 2,3-Dimethylindol in 50 ml Methanol gegeben. Nach achtstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde bei der Extraktion mit Methylenchlorid ein Öl erhalten, das mit Äther durch 50 g Filtercel filtriert wurde. Die Ausbeute betrug 81 % d. Th. an o-Acetaminoacetophenon (VII). Aus Petroläther (30 - 60 °) kristallisierten lange farblose Nadeln aus.

Schmp.: 74 ° (Lit.³⁾ 74 - 75 °)

IR-Spektrum (KBr):

Amid-NH-Valenzschwingung (breit) bei 3250 cm⁻¹, Arylketon bei 1685 cm⁻¹, Amidbande bei 1650 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃):

11,64 δ ppm:	$\begin{array}{c} \text{--- C --- N --- H} \\ \quad \\ \text{O} \end{array}$	breit, mit D ₂ O ausschüttelbar
7,0 - 9,0 δ ppm:	4 aromatische Protonen	
2,70 δ ppm:	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{---C---N---} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$	
2,30 δ ppm:	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{---C---} \\ \\ \text{O} \end{array}$	

o-Acetaminoacetophenon (VII):

C₁₀H₁₁NO₂ (177,2) Ber.: C 67,78 H 6,27 N 7,90
 Gef.: C 68,06 H 6,29 N 7,91

Darstellung von o-Acetaminoacetophenon aus o-Amino-
acetophenon¹⁵⁾ (VII):

2,0 g o-Aminoacetophenon und 4,0 g Acetanhydrid wurden gemischt. Nach mehreren Stunden wurde die Lösung in 100 ml kaltes Wasser gegossen. Die anfangs ölige Abscheidung kristallisierte nach längerem Stehen in langen weißen Nadeln aus (Umkristallisation aus heißem Wasser).

Schmp.: 75 ° (Lit.¹⁵⁾ 76 °)

Ausbeute: 2,43 g (90 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit VII .

Oxidation von Tetrahydrocarbazol mit Natriummetaperjodat³⁾ (X):

Eine Lösung von 2,52 g (0,015 mol) Tetrahydrocarbazol in 75 ml Methanol wurde zu einer Lösung von 6,92 g (0,032 mol) Natriummetaperjodat in 35 ml Wasser gegeben. Die Lösung erwärmte sich leicht und Natriumjodat schied sich in weißen Nadeln ab.

Nach 2,5 Stunden wurde mit Methylenchlorid extrahiert und der nach dem Eindampfen am Rotationsverdampfer verbleibende Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

Schmp.: 156 ° (Lit.³⁾ 156 - 157 °)

Ausbeute: 2,90 g (98 % d. Th.)

IR-Spektrum (CHCl_3):

Amid-NH-Valenzschwingung bei 3375 cm^{-1} ,
Arylketon (Schulter) bei 1690 cm^{-1} , Lactam-
carbonylbande in mittlerem Ringsystem bei
 1660 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3):	
8,38 - 8,93 δ ppm:	$\text{R}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} \quad (\text{mit } \text{D}_2\text{O} \text{ aus-}$ schüttelbar
7,08 - 7,73 δ ppm:	4 aromatische Protonen
2,83 δ ppm:	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$
2,23 δ ppm:	$-\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2-$
1,90 δ ppm:	4 aliphatische Protonen

1-Aza-8,9-benzcyclononendi-2,7-on (X):

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (203,2)	Ber.:	C 70,91	H 6,45	N 6,89
	Gef.:	C 70,90	H 6,57	N 6,80

Oxidation von Yohimbin mit Natriummetaperjodat (XVII):

Eine Lösung von 3,54 g (0,01 mol) Yohimbin in 100 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 2,13 g (0,01 mol) Natriummetaperjodat (2 Oxid.-Äquiv.) in 50 ml Wasser unter Kühlen versetzt. Unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur färbte sich die Lösung langsam bräunlich. Nach 16 Std. war kein überschüssiges Perjodat mehr vorhanden.

Von dem ausgefallenen Natriumjodat wurde abfiltriert, 200 ml Wasser zugegeben und die mit verdünntem Ammoniak alkalisierte Lösung sofort mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit (Ausbeute: 2,9 g; 82 % d. Th.).

Das DC (AF; FM II) dieses Rückstandes zeigte, daß neben dem Hauptprodukt ($R_f = 0,12$) noch unverändertes Yohimbin ($R_f = 0,67$) und ein wahrscheinlich polymeres Produkt vorhanden waren.

Eine direkte Reinigung über das Perchlorat, Hydrochlorid, Pikrat oder Methojodid war nicht möglich. Daher wurde das rohe Oxidationsprodukt säulenchromatographisch über Aluminiumoxid (neutral, Woelm, Aktiv. IV) aufgearbeitet. Die erste Elution mit Methylenchlorid ergab 1,15 g Yohimbin als Ausgangssubstanz. Mit Methanol konnten dann 1,3 g (38 % d. Th.) des nach dem DC nur noch geringfügig verunreinigten Oxidationsprodukts eluiert werden.

Durch fünfmalige Kristallisation des Perchlorats aus Methanol wurden farblose Kristalle erhalten.

Perchlorat:

Schmp.: 222 - 223 °

Ausbeute: 1,55 g (33 % d. Th.)

Yohimbin-N-oxid-Perchlorat:

$C_{21}H_{26}N_2O_4 \cdot HClO_4$ (470,9)	Ber.:	C 53,54	H 5,78	N 5,93
	Gef.:	C 53,45	H 5,87	N 5,95

Aus dem Perchlorat wurde die Base durch vorsichtiges Alkalisieren der wässrig-methanolischen Lösung und sofortiger Extraktion mit Methylenchlorid freigemacht. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol wurden farblose Drusen erhalten.

Base:

Schmp.: 202 - 204 °

Rf 0,12 (AF; FM. II)

IR-Spektrum (KBr):

NH- und OH-Valenzschwingungen (assoziiert, breit) bei 3550 - 3000 cm^{-1} , Estercarbonylbande bei 1720 cm^{-1} , N-Oxid-Bande (stark) bei 1255 cm^{-1} , 1,2-disubstituierter Benzolring bei 735 cm^{-1} .

UV-Spektrum (Methanol):

λ max [nm] : 220 (37000), 280 (7500) 290 (5500)

λ min [nm] : 240, 285

Die Absorptionsmaxima verschieben sich nicht
bei pH-Änderung.

Yohimbin-N-oxid (XVII):

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370,5)

Ber.: C 68,09 H 7,08 N 7,56

80 °, Hochvak. Gef.: C 67,94 H 6,91 N 7,49

20 °, Hochvak. Gef.: C 64,16 H 7,24 N 6,45

Mol. -Gew. -Bestimmung:

Ber.: 370,5 Gef.: 370 (massenspektrom.)

Darstellung von Yohimbin-N-oxid mit Wasserstoffperoxid²⁸⁾

3,54 g (0,01 mol) Yohimbin wurden mit 3,0 g 30proz. Wasserstoffperoxid befeuchtet und anschließend mit Methanol bis zur Lösung versetzt. Nach 6-stündigem Erwärmen auf 60 ° wurde die Lösung nach dem Erkalten mit verd. Ammoniak alkalisiert und dann sofort mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Methylenchloridauszüge über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. blieb ein leicht bräunlich gefärbter Rückstand von 3,30 g zurück (95 % d. Th.).

Dem DC (AF; FM. II) konnte entnommen werden, daß außer dem Yohimbin-N-oxid (R_f = 0,12) noch wenig Yohimbin (R_f = 0,67) und eine geringe Menge eines wahrscheinlich polymeren Produktes (R_f = 0,00) vorhanden waren.

Die säulenchromatographische Reinigung über Aluminiumoxid (neutral, Woelm, Aktiv. IV) lieferte bei der Elution mit Methylenchlorid 0,3 g Yohimbin (8 % d. Th.) und mit Methanol 2,5 g Yohimbin-N-oxid

(70 % d. Th.), das durch Umkristallisation aus wenig Methanol in kleinen farblosen Drusen erhalten wurde.

Schmp.: 204 ° (Mischschmp. mit XVII zeigte keine Depression)

Ausbeute: 2,5 g (70 % d. Th.)

Rf 0,12 (AF; FM. II)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit XVII .

Perchlorat: Umkristallisation aus Methanol/Äther

Schmp.: 224 - 225 ° (Mischschmp. mit XVII zeigte keine Depression)

$C_{21}H_{26}N_2O_4 \cdot HClO_4$ (470,9) Ber.: C 53,54 H 5,78 N 5,93

Gef.: C 53,59 H 6,08 N 5,71

Reduktion von Yohimbin-N-oxid mit Triphenylphosphin ²⁷⁾

350 mg der Base des Yohimbin-N-oxids wurden in 20 ml Eisessig gelöst und mit 300 mg Triphenylphosphin eine Stunde am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt.

Der Eisessig wurde zum größten Teil i. Vak. entfernt, der Rückstand vorsichtig mit sehr verdünnter Natronlauge alkalisiert und dann sofort mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Methylenchlorids wurde der etwas gelbliche Rückstand von 0,30 g (80 % d. Th.) in Methanol gelöst und mehrmals als Perchlorat umkristallisiert.

Schmp.: 246 - 250 ° (Mischschmp. mit Yohimbinperchlorat zeigte keine Depression)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit Yohimbinperchlorat.

Oxidation von Reserpin mit Natriummetaperjodat (XIX):

1,22 g (0,002 mol) Reserpin wurden in 100 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 0,43 g (0,002 mol) Natriummetaperjodat in 40 ml Aceton und 10 ml Wasser unter Kühlen versetzt.

Nach einer Reaktionszeit von 24 Std. wurde das überschüssige Perjodat mit 5 ml Äthylenglykol reduziert und die Lösung nach dem Verdünnen mit 200 ml Wasser und vorsichtigem Ammoniakalisieren mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit; Ausbeute: 1,1 g (89 % d. Th.).

Nach dem DC (KF; FM. II) waren neben dem Hauptprodukt ($R_f = 0,27$) noch unverändertes Reserpin ($R_f = 0,82$) und ein wahrscheinlich polymeres Produkt am Start vorhanden. Das rohe Oxidationsprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Merck, 0,2 - 0,5 mm) gereinigt. Die erste Elution mit Essigester enthielt nach dem DC 0,40 g unverändertes Reserpin und die nachfolgende Elution mit Methanol 0,60 g des fast dc-reinen Oxidationsprodukts.

Durch Umkristallisation des in Methanol schwer löslichen Perchlorats im Durchlaufextraktor bis zum konstanten Schmelzpunkt von 254 - 257 ° konnten lange farblose verfilzte Nadeln erhalten werden.

Perchlorat:

Schmp.: 254 - 257 °

Ausbeute: 0,62 g (41 % d. Th.)

Reserpin-N-oxid-Perchlorat:

$C_{33}H_{40}N_2O_{10} \cdot HClO_4$ (725,2) Ber.: C 54,66 H 5,70 N 3,86

Gef.: C 54,74 H 6,01 N 4,02

Aus dem Perchlorat wurde die Base durch vorsichtiges Alkalisieren der methanolischen Lösung mit verdünntem Ammoniak und sofortiger Extraktion mit Methylenchlorid freigesetzt. Nach Umkristallisation aus Methanol wurden farblose Kristalle erhalten.

Base:

Schmp.: 225 - 227 ° (Zers.)

Rf 0,27 (KF; FM II)

IR-Spektrum (KBr):

NH-Valenzschwingung (breit) bei 3400 cm^{-1} ,
Aryläther-Bande bei 2840 cm^{-1} , 2 Estercarbonyl-
banden (überlagert) bei 1705 cm^{-1} , Aromat bei 1625,
1580 und 1495 cm^{-1} .

Reserpin-N-oxid (XIX):

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}$ (624,7) Ber.: C 63,44 H 6,46 N 4,48

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10} \times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (633,7) Ber.: C 62,54 H 6,52 N 4,42

getr. bei 80 °, Hochvak. Gef.: C 62,43 H 6,66 N 4,44

Mol.-Gew.-Bestimmung:

Ber.: 624,7 Gef.: 624 (massenspektrom.)

Oxidation von Reserpin mit Wasserstoffperoxid (XX):

1,22 g (0,002 mol) Reserpin wurden mit 2,0 g einer 30proz. Wasserstoffperoxidlösung befeuchtet und mit ca. 100 ml Aceton bis zur Lösung versetzt. Unter häufigem Umschütteln wurde 24 Stdn. auf 60 ° erwärmt und nach der Zugabe von 100 ml Wasser und Erkalten der Lösung mit Methylenchlorid extrahiert.

Der aus der Methylenchloridextraktion erhaltene leicht gelbliche Rückstand setzte sich nach dem DC (KF; FM II) aus Reserpin (Rf = 0,82)

und dem Reserpin-N-oxid ($R_f = 0,27$) zusammen.

Die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (Merck, 0,2 - 0,5 mm) lieferte bei der Elution mit Essigester 0,35 g Reserpin und mit Methanol 0,75 g Reserpin-N-oxid (60 % d. Th.).

Zur Reinigung wurde das Perchlorat mehrmals bis zum konstanten Schmelzpunkt von $255 - 258^{\circ}$ aus Methanol im Durchlaufextraktor umkristallisiert.

Die Base wurde wie bei XIX aus dem Perchlorat freigesetzt.

Base:

Schmp.: $225 - 227^{\circ}$ (Mischschmp. mit XIX zeigte keine Depression)

R_f 0,27 (KF; FM II)

IR-Spektrum (KBr):

deckungsgleich mit XIX .

Oxidation von Mebhydrolinum mit Natriummetaperjodat:

1,00 g (0,0036 mol) Mebhydrolinum in 30 ml Methanol wurden mit einer Lösung von 2,30 g Natriummetaperjodat (6 Oxid.-Äquiv.) in 30 ml Wasser unter Kühlen versetzt. Nach 24 Std. wurde das überschüssige Natriummetaperjodat mit Aethylenglykol reduziert und das ausgefallene Natriumjodat abfiltriert.

Die Methylenchlorid-Extraktion des gelb gefärbten, mit 100 ml Wasser versetzten Filtrats ergab nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vak. einen gelbbraunen Rückstand von 0,96 g (96 % d. Th.).

Das DC (AF; FM II) zeigte, daß sich hauptsächlich ein Oxidationsprodukt ($R_f = 0,19$) gebildet hat. Ein weiteres Reaktionsprodukt mit gleichem R_f -Wert wie Mebhydrolinum ($R_f = 0,81$) konnte mit einem anderen Fließmittel (AF; FM III) von der Ausgangsverbindung unterschieden werden ($R_f = 0,67$).

Die säulenchromatographische Trennung an Aluminiumoxid (neutral, Woelm, Aktiv. II) gelang durch Elution mit Methylenchlorid (Oxidationsprodukt XXVI ; Ausbeute 0,34 g, 34 % d. Th.) und mit Methanol (Oxidationsprodukt XXIV ; Ausbeute 0,57 g, 57 % d. Th.).

Oxidationsprodukt XXVI :

Durch mehrmalige Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther konnten lange Kristallnadeln erhalten werden.

Schmp. : 153 ° (Sublimation bei 135 °)

Ausbeute: 0,13 g und 0,18 g aus den Mutterlaugen (31 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr):

ungesättigte CH-, CH₂-Benzyl-, CH₃-Methyl- und cycloaliphatische CH-Banden bei 3050 - 2850 cm⁻¹, Lactamcarbonylbanden bei 1660 cm⁻¹ und 1635 cm⁻¹, C = C-Valenzschwingungen (Aromat) bei 1600 und 1495 cm⁻¹.

1-Benzyl-5-methyl-benzo(b)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1,5-diazocin-4,8-dion (XXVI):

C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ (294,3)	Ber.:	C 73,45	H 6,15	N 9,51
	Gef.:	C 73,26	H 6,11	N 9,52

Mol.-Gew.-Bestimmung:

Ber. : 294,3	Gef. : 294 (massenspektrom.)
--------------	------------------------------

Oxidationsprodukt XXIV :

Der Rückstand der Methanol-Elution wurde als Perchlorat mehrmals aus Methanol/Äther umkristallisiert. Es war jedoch auch durch häufiges Umkristallisieren nicht möglich, die violett gefärbten Kristallnadeln vollständig dc-rein zu erhalten (Schmp. : 232 - 234 °).

Die säulenchromatographische Reinigung über Aluminiumoxid (neutral, Woelm, Aktiv. II) lieferte nach der Elution mit Methylenchlorid und Essigester in der Aceton-Fraktion nach erneuter Umkristallisation aus Eisessig und anschließend aus Methanol analysenreine blaß-gelbe Kristallnadeln.

Schmp.: 239 °

Ausbeute: nach einmaliger Umkristallisation aus Methanol
0,65 g (48 % d. Th.)

Rf 0,67 (AF; FM III)

UV-Spektrum:

λ max [nm] : 217 (28 000), 261 (25 000)

λ min [nm] : 238

IR-Spektrum (KBr):

CH-Valenzschwingungen bei 3100 - 3000 cm^{-1} ,

C = N-Valenzschwingung bei 1650 cm^{-1} , aromatische

C = C-Valenzschwingungen bei 1610, 1580 und 1500 cm^{-1} .

Tetradehydromebhydrolinum-Perchlorat:

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HClO}_4$ (372,8) Ber.: C 61,21 H 4,60 N 7,51

Gef.: C 60,79 H 4,64 N 7,51

Bestimmung des pK_a -Wertes von XXVI in Nitromethan:

Die potentiometrische Bestimmung des pK_a -Wertes von XXVI wurde nach der Vorschrift von Streuli ³⁶⁾ in Nitromethan durchgeführt.

Reagenzien:

0,05 n HClO_4 : 4,2 ml 72proz. Perchlorsäure wurden in Nitromethan zu 1 Liter gelöst. Die Lösung wurde in einer braunen Glasstopfenflasche aufbewahrt.

Der Faktor der Lösung wurde durch potentiometrische Titration gegen eine 0,05 n Natriumhydrogenphthalat-Lösung bestimmt.

Nitromethan: das über CaCl_2 getrocknete Lösungsmittel wurde frisch destilliert.

Apparaturen:

Glaselektrode: Laboreinstabmeßkette Ingold 401 - S

(Silber/Silberchlorid-Bezugselektrode)

Knick pH-Meter

Arbeitsvorschrift:

0,5 mMol der zu untersuchenden Verbindungen (0,25 mMol von (XXVI)) wurden jeweils in 50 ml Nitromethan gelöst und unter magnetischem Rühren die Potentiale in Millivolt nach der Zugabe kleiner Anteile der 0,05 n HClO_4 aus einer Feinbürette abgelesen. Nach Berücksichtigung des Faktors stimmte der Verbrauch an Perchlorsäurelösung am Äquivalenzpunkt jeweils gut mit der Einwaage an zu titrierender Substanz überein.

Die am Äquivalenzpunkt erhaltenen Werte wurden dann gleich 100 gesetzt (100 % Neutralisation) und alle anderen Werte gleichermaßen umgerechnet.

Aus den in Abhängigkeit von der Neutralisation in Prozent aufgetragenen Potentialen in Millivolt wurden verschiedene Kurven erhalten, bei denen jeweils bei 50prozentiger Neutralisation der zugehörige HNP-Wert (half-neutralization potential) abgelesen werden konnte.

Die graphisch ermittelten HNP-Werte wurden durch Berechnung nach Gleichung (1) für die Amine oder Gleichung (2) für die Amide³⁶⁾ auf

die pK_a -Werte der Wasserskala übertragen:

$$(1) \quad pK_a (H_2O) = 10,12 - 0,0129 \times HNP (CH_3NO_2)$$

$$(2) \quad pK_a (H_2O) = 8,26 - 0,0120 \times HNP (CH_3NO_2)$$

Reduktion von XXVI mit Lithiumalanat (XXVII):

Eine Lösung von 0,5 g XXVI in 200 ml absol. Äther wurde bei Raumtemperatur in kleinen Anteilen mit 2 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Anschließend erhitze man die Suspension 5 Std. am Rückfluß zum Sieden. Nach dem Erkalten wurde das überschüssige Reduktionsmittel langsam mit Eiswasser unter Eiskühlung hydrolysiert, die Lösung abfiltriert, der Äther über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt.

Der in Methanol gelöste Rückstand konnte als Perchlorat oder als Hydrochlorid nicht direkt kristallisiert werden. Aus Methanol/Äther konnten jedoch mit Methyljodid farblose Nadeln erhalten werden.

Schmp.: 218 - 219 °

Ausbeute: 0,30 g (43 % d. Th.)

IR-Spektrum (KBr):

gesättigte und ungesättigte CH-Valenzschwingungen bei 3050 - 2820 cm^{-1} , aromatische Gerüstschwingungen bei 1600 und 1495 cm^{-1} , Carbonylabsorptionen fehlen.

1-Benzyl-5,5-dimethyl-benzo(b)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-1,5-diazocinium-Jodid:

$C_{19}H_{25}N_2J$	(408,3)	Ber.:	C 55,89	H 6,17	N 6,86	J 31,08
		Gef.:	C 55,51	H 6,45	N 6,85	J 32,29

Hg(II)-ÄDTA- und Hg(II)-AeDTA-Dehydrierungen ⁺⁾

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Dehydrierungen erfolgten in Anlehnung an das von Möhrle ⁴⁵⁾ angegebene Verfahren.

Die angegebene Menge der jeweiligen Verbindung wurde im Wägegläschen genau gewogen und mit der entsprechenden Menge Quecksilber(II)-acetat oder gelbem Quecksilberoxid und ÄDTA in dem jeweiligen Lösungsmittel unter Einleiten von Stickstoff auf dem siedenden Wasserbad dehydriert. Nach der Reaktionszeit und dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vom Quecksilber abfiltriert, dieses mit dem jeweiligen Lösungsmittel und anschließend mit Wasser gewaschen und dann rhodanometrisch bestimmt.

Das Filtrat wurde wie in der Arbeitsvorschrift angegeben aufgearbeitet.

Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung von Yohimbin (XIV):

1,75 g Yohimbin, 3,18 g Hg(II)-acetat und 3,70 g ÄDTA (= 4 Oxid.-Äquiv.), gelöst in 80 ml 1proz. Essigsäure, wurden unter Standardbedingungen 90 Min. zur Dehydrierung auf dem siedenden Wasserbad belassen. Die Substanz löste sich schnell, nach 5 Min. begann sich Quecksilber abzuscheiden und die Lösung färbte sich langsam rotbraun.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxidat.-Äquiv.	Ber.:	50,0 ml	0,1 n	NH_4SCN
	Gef.:	55,2 ml	0	NH_4SCN

⁺⁾ siehe Fußnote Seite 58

Die Aufarbeitung der vom Quecksilber abfiltrierten Lösung erfolgte nach vorsichtigem Alkalisieren mit verd. Natronlauge durch sofortige Extraktion mit Methylenchlorid. Die vereinigten Methylenchloridauszüge wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuumverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

In dem zu 66 % erhaltenen Rückstand war keine Ausgangsverbindung mehr nachzuweisen. Neben dem Hauptprodukt mit einem Rf-Wert von 0,38 war am Start nur noch ein wahrscheinlich polymeres Produkt vorhanden.

Nach zweimaliger Umkristallisation des aus dem Rohprodukt erhaltenen Perchlorats aus Methanol/Äther schieden sich neben vielen gelben wenige rote Kristalle ab. Die Trennung erfolgte mit Aceton, in dem sich die gelben Nadeln sehr leicht lösten. Durch jeweilige Umkristallisation konnten dann rein gelbe und rote Kristalle erhalten werden.

Schmp.: gelbe, nadelförmige Kristalle 205° (Zers.)
(Lit. ⁴⁶) Schmp. $205 - 206^{\circ}$
rote Kristalle $265 - 268^{\circ}$

Ausbeute: gelbe Kristalle 0,70 g (31 % d. Th.)
rote Kristalle 0,15 g (7 % d. Th.)

Rf 0,38 (AF; FM. II)

IR-Spektrum (KBr):

NH- und OH-Valenzschwingungen (frei und assoziiert, breit) bei $3550 - 3250 \text{ cm}^{-1}$, Estercarbonylbände 1730 cm^{-1} , C = N-Valenzschwingung bei 1630 cm^{-1} .

UV-Spektrum:

neutral (Methanol/Wasser 1:1), sauer (Methanol/0,1 n HCl 1:1)

λ_{max} [nm] : 243 (10 000), 345 (22 800), 350 (22 800)
 λ_{min} [nm] : 225, 270

alkalisch (Methanol/0,1 n NaOH 1 : 1

λ max [nm] : 223 (22 400), 303 (21 900), 317 (19 000)

λ min [nm] : 263, 312

3,4-Didehydroyohimbin-Perchlorat:

$C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot HClO_4$ (452,9): Ber.: C 55,69 H 5,56 N 6,18

Gef.: C 55,80 H 5,75 N 6,16

Darstellung der Base:

Eine kleine Probe des Perchlorats wurde in wenig Methanol gelöst. Nach Zugabe von etwas Wasser wurde die Base mit 10proz. Natronlauge ausgefällt, sofort abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Der in Methanol gelöste Rückstand kristallisiert beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels in kleinen gelben Nadeln aus.

3,4-Didehydroyohimbin (XIV):

Schmp.: 160 - 165 ° (Lit. ⁴⁷⁾ Schmp. 152 - 167 °)

Mol.-Gew.-Bestimmung:

Ber.: 352,4 Gef.: 352 (massenspektrom.)

Palladium-Maleinsäure-Dehydrierung von Yohimbin ¹⁹⁾ (XV):

Zu einer Lösung von 1,75 g (0,005 mol) Yohimbin und 3,0 g Maleinsäure in 50 ml Wasser wurden 0,3 g Palladium-Mohr gegeben und 8 Std. am Rückfluß erhitzt. Aus der heiß filtrierte Lösung schieden sich nach dem Erkalten uneinheitliche weiße Kristalle aus, die nach der Untersuchung und nach mehrmaliger Umkristallisation aus heißem Wasser auch aufgrund der Schmelz- und Mischschmelzpunkte aus Maleinsäure und Fumarsäure bestanden. Die Mutterlauge wurde mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung alkalisiert und die nun stark orange gefärbte Lösung sofort mit Methylenchlorid extrahiert. Die getrockne-

ten Methylenchloridauszüge ergaben nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Vakuumverdampfer einen öligen Rückstand von 1,0 g. Das aus der Base hergestellte Perchlorat kristallisierte aus Methanol/Äther schließlich in langen blaßgelben Nadeln aus.

Schmp.: 173 - 174 ° (Lit. ¹⁹) Schmp. 200 - 201 °;
farblose Nadeln)

Ausbeute: 0,95 g (42 % d. Th.)

Rf 0,13 (AF; FM II)

IR-Spektrum (KBr):

NH- und OH-Valenzschwingungen (frei und assoziiert, breit) bei 3550 - 3150 cm^{-1} , Estercarbonylbande bei 1720 cm^{-1} , C = N-Valenzschwingung bei 1630 cm^{-1} .

UV-Spektrum:

neutral (Methanol/Wasser 1 : 1), sauer (Methanol/0,1 n HCl 1 : 1)

λ max [nm] : 250 (30 000), 305 (19 500), 360 (6 000)

λ min [nm] : 222, 275, 322

alkalisch (Methanol/0,1 n NaOH 1 : 1)

λ max [nm] : 278 (44 500), 323 (12 000), 405 (2 400)

λ min [nm] : 233, 295, 345

Tetradehydroyohimbin-Perchlorat:

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HClO}_4$ (450,9) Ber.: C 55,94 H 5,15 N 6,21

Gef.: C 55,96 H 5,14 N 6,11

Darstellung der Base:

Wurde wie bei XIV durchgeführt.

Schmp.: 248 - 252 ° (Lit. ⁴⁸) Schmp. 253 °)

Mol.-Gew.-Bestimmung:

Ber.: 350,4 Gef.: 350 (massenspektrom.)

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von Reserpin (XXXIV):

1,22 g (0,002 mol) Reserpin, 0,86 g gelbes Quecksilberoxid und 1,49 g AeDTA (4 Oxid.-Äquiv.), gelöst in 50 ml gereinigtem und frisch destilliertem Dimethylformamid und 25 ml Wasser. Nach 12 - 15 Min. begann die Quecksilberabscheidung und die Lösung färbte sich langsam gelbbraun.

Abgeschiedene Quecksilbermenge nach 90 Min.:

Für 2 Oxidat.-Äquiv.	Ber.: 39,9 ml 0,1 n NH_4SCN
	Gef.: 36,8 ml 0,1 n NH_4SCN

Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer im Vak. bis auf 20 ml eingeengt, mit 100 ml Wasser verdünnt, vorsichtig mit verd. Natronlauge alkalisiert und sofort mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Aus dem nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltenen braunen Rückstand von 0,65 g konnte nach der von Bayer⁵⁰⁾ angegebenen Vorschrift ein kristallines Perchlorat erhalten werden.

Schmp.: 218 - 220 ° (Lit.⁵⁰⁾ Schmp. 235 - 240 °)

Ausbeute: 0,30 g (21 % d. Th.)

Rf 0,14 (AF; FM II)

IR-Spektrum (KBr):

NH-Valenzschwingung (breit) bei 3400 cm^{-1} ,
Estercarbonylbanden bei 1735 und 1715 cm^{-1} ,
C = N-Valenzschwingung bei 1625 cm^{-1} .

UV-Spektrum:

aufgenommen wie bei XIV:

es zeigt dieselben Maxima und die gleiche pH-Abhängigkeit wie das von Krebs und Futscher aufgenommene Spektrum⁵³⁾.

$C_{33}H_{38}N_2O_9 \cdot HClO_4$ (706,7) Ber.: C 56,05 H 5,56 N 3,96
Gef.: C 55,88 H 5,47 N 3,84

Darstellung der Base:

wurde wie bei XIV durchgeführt.

Schmp.: 198 - 203 °, kristallin (Lit. ⁵³) Schmp. 144 - 148 °
amorph)

Mol.-Gew.-Bestimmung:

Ber.: 606,7 Gef.: 606 (massenspektrom.)

Vergleichende Dehydrierung von Reserpin mit

Hg(II)-AeDTA und Hg(II)-acetat:

1. Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von Reserpin in Dioxan (XXXV):

Die Dehydrierung von 0,61 g Reserpin, gelöst in 50 ml gereinigtem und frisch destilliertem Dioxan mit 0,65 g gelbem Quecksilberoxid und 1,12 g AeDTA (= 6 Oxid.-Äquiv.), gelöst in 50 ml Wasser wurde unter Standardbedingungen 60 Min. durchgeführt. Nach etwa 12 Min. trat die Quecksilberabscheidung ein.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxidat.-Äquiv. Ber.: 20,5 ml 0,1 n NH_4SCN
Gef.: 21,8 ml 0,1 n NH_4SCN

Das Filtrat wurde nach dem Einengen wie bei XXXIV aufgearbeitet. Das kristalline Perchlorat von 3,4-Didehydroreserpin wurde in einer Ausbeute von 26 % d. Th. erhalten.

Schmp.: 219 - 223 ° (Mischschmp. mit XXXIV zeigte keine Depression)

IR-Spektrum (KBr):

deckungsgleich mit XXXIV .

2. Hg(II)-acetat-Dehydrierung von Reserpin in Dioxan (XXXVI):

0,61 g Reserpin, gelöst in 50 ml Dioxan und 1,91 g Hg(II)-acetat gelöst in 50 ml Wasser wurden wie unter 1. dehydriert.

Die Abscheidung von Hg(I)-acetat begann erst nach dem Erkalten der Lösung.

Abgeschiedene Menge an Hg(I)-acetat:

Für 2 Oxidat.-Äquiv.

	Ber.:	0,519 g
gravimetrisch:	Gef.:	0,323 g (61 % d. Th.)
	Ber.:	39,9 ml 0,1 n NH_4SCN
maßanalytisch:	Gef.:	24,1 ml 0,1 n NH_4SCN (60,5 % d. Th.)

Das wie bei XXXIV aufgearbeitete Filtrat lieferte einen braunen Rückstand, der nur zu einem geringen Teil in Methanol löslich und in dem kein 3,4-Didehydroreserpin nachweisbar war. Das UV-Spektrum in Methanol zeigte ebenfalls nicht den charakteristischen Kurvenverlauf der Dehydroverbindung.

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von Mebhydrolinum:

1,38 g (0,005 mol) Mebhydrolinum, gelöst in 70 ml Methanol wurden mit 3,24 g gelbem Quecksilberoxid und 5,58 g ÄDTA (6 Oxid.-Äquiv.) in 70 ml Wasser 90 Min. unter Standardbedingungen dehydriert. Nach wenigen Minuten begann die Quecksilberabscheidung und Gelbfärbung der Lösung.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxidat.-Äquiv.:	Ber.:	101,5 ml 0,1 n NH_4SCN
	Gef.:	120,2 ml 0,1 n NH_4SCN

Das natriumhydrogencarbonatalkalische Filtrat ergab mit gesättigter KCN-Lösung eine graue Fällung, die anschließend ausgeäthert wurde. Der Rückstand der Äther-Extraktion von 1,30 g ließ sich dann aus Methanol umkristallisieren.

Pseudonitril XXXVII :

Schmp.: 135 - 136 °

Ausbeute: 1,30 g (87 % d. Th.)

Rf 0,39 (AF; FM II) z. T. Disproportionierung in Mebhydrolinum
Rf 0,83 und Tetradehydromebhydrolinum Rf 0,28.

IR-Spektrum (KBr):

ungesättigte CH-Valenzschwingungen bei $3100 - 3000 \text{ cm}^{-1}$,
gesättigte CH-Valenzschwingungen und N-Methyl-Absorption bei $2960 - 2800 \text{ cm}^{-1}$, $\text{-C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingung
(schwach) bei 2210 cm^{-1} .

UV-Spektrum:

(Methanol, neutral):

λ max [nm] : 257 (17 200), 270 (7 900), 278 (8 580),
363 (14 280)

λ min [nm] : 230, 268, 275, 290

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (301,4) Ber: C 79,70 H 6,35 N 13,94
Gef.: C 79,65 H 6,17 N 13,92

Mol.-Gew.-Bestimmung:

Ber.: 301,4 Gef.: 301 (massenspektrom.)

Didehydromebhydrolinum-Jodid (XXXVIII):

0,50 g des Pseudonitrils wurden in 20 ml 2n HCl 30 Min. am Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit 5 ml gesättigter KJ-Lö-

sung versetzt. Nach Umkristallisation aus Wasser und schließlich aus Methanol schieden sich lange gelbe Nadeln ab.

Schmp.: 192 - 194 °

Ausbeute: 0,78 g (94 % d. Th.)

Rf 0,39 (AF; FM II)

IR-Spektrum (KBr):

ungesättigte CH-Valenzschwingungen bei 3000 cm^{-1} ,
gesättigte CH-Valenzschwingungen bei 2940 cm^{-1} ,
 $\text{C} \equiv \text{N}^+$ -Valenzschwingung bei 1640 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{J}_1$ (501,9) Ber.: C 56,73 H 4,76 N 6,96

Gef.: C 56,79 H 4,95 N 7,03

Didehydromebydrolinum-Perchlorat (XXXIX):

Aus der Lösung von 0,4 g XXXVIII in Methanol wurde das Perchlorat durch Zugabe einer gesättigten Lösung von Natriumperchlorat in Wasser erhalten. Umkristallisation aus Methanol.

Schmp.: 215 - 216 °

Ausbeute: 0,32 g

Rf 0,39 (AF; FM II)

IR-Spektrum (KBr):

bis auf die Absorptionen der Anionen
deckungsgleich mit XXXVIII.

UV-Spektrum:

deckungsgleich mit XXXVII.

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{ClO}_4$ (374,8) Ber.: C 60,89 H 5,11 N 7,47

Gef.: C 60,94 H 5,25 N 7,32

Palladium-Maleinsäure-Dehydrierung von Mebhydrolinum:

1,38 g (0,005 mol) Mebhydrolinum wurden gelöst in 75 ml Methanol, mit 2,9 g (0,025 mol) Maleinsäure in 75 ml Wasser versetzt und mit 0,45 g Palladium-Mohr 48 Std. unter kräftigem Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die heiß filtrierte Lösung wurde mit Natriumbicarbonat alkalisiert und zur Isolierung der entstandenen Didehydroverbindung mit Kaliumcyanid versetzt. Der graue Niederschlag ließ sich mit Äther extrahieren und nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde zu 96 % das Pseudocyanid erhalten.

Die Umkristallisation aus Methanol lieferte die analysenreine Verbindung.

Schmp.: 134 - 135 ° (Mischschmp. mit XXXVII zeigte keine Depression)

Ausbeute: 1,45 g (96 % d. Th.)

Rf 0,39 (AF; FM II) z. T. disproportioniert in Mebhydrolinum Rf 0,83 und Tetradehydromebhydrolinum Rf 0,28

IR-Spektrum (KBr):

deckungsgleich mit XXXVII .

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) E. Adler und R. Magnusson, Acta chem. scand. 13, 505 (1959)
- 2) H. Möhrle und W. Haug, Arch. Pharmaz. 301, 66 (1967)
- 3) L.J. Dolby und D.L. Booth, J. Amer. chem. Soc. 88, 1049 (1966)
- 4) J. Kawashiro, H. Tanabe und T. Okada, J. pharmac. Soc. Japan 73, 722 (1953)
- 5) J. Kawashiro, J. pharmac. Soc. Japan 73, 943 (1953)
- 6) H. Tanabe, J. pharmac. Soc. Japan 76, 1023 (1956)
- 7) H. -W. Wanzlick, Angew. Chem. 76, 313 (1964)
- 8) H. Musso und H. -G. Matthies, Chem. Ber. 90, 1814 (1957)
- 9) L.F. Fieser und M. Fieser, Organische Chemie, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1965 (S. 1042)
- 10) O. Fischer und O. Jonas, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, 2784 (1894)
- 11) F. Kehrman, Ber. deutsch. chem. Ges. 39, 134 (1906)
- 12) T. Ikewawa, N. Uehara und T. Okuda, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 16, 1705 (1968)
- 13) F. Ullmann und F. Mauthner, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 4302 (1902)
- 14) C. Stammer und A. Taurins, Spectrochim. Acta 19, 1625 (1963)
- 15) A. Baeyer und Fr. Bloem, Ber. deutsch. chem. Ges. 15, 2154 (1882)
- 16) H. Auterhoff und F. Moll, Arch. Pharmaz. 292, 540 (1959)
- 17) F.L. Weisenborn und P.A. Diassi, J. Amer. chem. Soc. 78, 2022 (1956)
- 18) G. Hahn, E. Kappes und H. Ludewig, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 686 (1934)
- 19) E. Wenkert und D.K. Roychaudhuri, J. Amer. chem. Soc. 80, 1613 (1958)
- 20) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 302, 762 (1969)
- 21) H. Schwarz und E. Schlittler, Helv. chim. Acta 34, 629 (1951)
- 22) H. Budzikiewicz, Mass Spectrum of Organic Compounds, Verlag Holden-Day 1967 (S. 328)
- 23) T.A. Bryce und I.R. Maxwell, Chem. Comm. 1965, 206

- 24) L.D. Antonaccio, N.A. Pereira, B. Gilbert, H. Vorbrueggen, H. Budzikiewicz, J.M. Wilson, L.J. Durham und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 84, 2161 (1962)
- 25) G. Spiteller und M. Spiteller-Friedmann, Mh. Chem. 93, 795 (1962)
- 26) A.R. Katrizky, J. chem. Soc. (London) 1956, 2404
- 27) L. Horner und H. Hoffmann, Angew. Chem. 68, 480 (1956)
- 28) H. Freytag und E. Müller in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 11/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958 (S. 192)
- 29) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 300, 339 (1967)
- 30) Index Merck, 9. Auflage, E. Merck AG., Darmstadt 1961 (S. 654)
- 31) M. Hesse, Indolalkaloide in Tabellen, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964 (S. 76)
- 32) M. Malaprade, Bull. Soc. chim. France 43, 683 (1928)
- 33) M. Malaprade, C. R. hebdomadaire des Séances Acad. Sci. 186, 392 (1928)
- 34) J.T. Braunholtz, E.A.V. Ebsworth, F.G. Mann und N. Sheppard, J. chem. Soc. (London) 1958, 2780
- 35) J.H. Beynon und A.E. Williams, Mass and Abundance Tables for use in Mass Spectrometry, Verlag Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York 1963
- 36) C.A. Streuli, Analytic. Chem. 31, 1652 (1959)
- 37) D.D. Perrin, Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution, Verlag Butterworths, London 1965 (S. 113)
- 38) N.F. Hall, J. Amer. chem. Soc. 52, 5115 (1930)
- 39) R.L. Adelman, J. org. Chemistry 29, 1837 (1964)
- 40) J. Knabe, Arch. Pharmaz. 292, 416 (1959)
- 41) H. Schmid und P. Karrer, Helv. chim. Acta 32, 960 (1949)
- 42) W. Haug, Dissertation Tübingen 1966
- 43) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharmaz. 302, 291 (1969)
- 44) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 299, 18 (1966)
- 45) H. Möhrle, Arch. Pharmaz. 297, 474 (1964)
- 46) F.L. Weisenborn und P.A. Diassi, J. Amer. chem. Soc. 78, 2022 (1956)
- 47) H. Auterhoff und F. Moll, Arch. Pharmaz. 292, 540 (1959)
- 48) H. Schwarz und E. Schlittler, Helv. chim. Acta 34, 629 (1951)

- 49) L. Bartlett, N.J. Dastoor, J. Hrbek jr., W. Klyne, H. Schmid und G. Snatzke, *Helv. chim. Acta* 54, 1238 (1971)
- 50) J. Bayer und L. Szporny, *Magyar Chem. Folyóirat (Ung. Z. Chem.)* 65, 24 (1959)
- 51) N.J. Leonard, A.S. Hay, R.W. Fulmer, K.W. Gash, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 439 (1955)
- 52) H.B. Mac Phillamy, L. Dorfman, C.F. Huebner, E. Schlittler und A.F. St. André, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 1051 (1955)
- 53) K.G. Krebs und N. Futscher, *Arzneimittel-Forsch.* 10, 75 (1960)
- 54) C.F. Huebner, H.B. Mac Phillamy, E. Schlittler und A.F. St. André, *Experientia* 11, 303 (1955)
- 55) J. Knabe und J. Kubitz, *Arch. Pharmaz.* 296, 591 (1963)
- 56) J. Knabe und G. Grund, *Arch. Pharmaz.* 296, 820 (1963)
- 57) H. Thies und F.W. Reuther, *Naturwissenschaften* 41, 230 (1954)
- 58) *Chromatographie*, 2. Auflage, E. Merck AG, Darmstadt (S. 136)
- 59) P.F. Fleury und J. Lange, *J. Pharmac. Chim.* 17, 107, 196 (1933)

LEBENS LAUF

Am 13. April 1940 wurde ich, Walter Nestle, als Sohn des Kaufmanns Fritz Nestle und seiner Ehefrau Lydia, geb. Wolfer, in Friedrichshafen geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Unterbalzheim Krs. Biberach, anschließend bis 1954 das mathematisch-naturwissenschaftliche Kepler-Gymnasium in Ulm und bis zur Reifeprüfung 1960 das Friedrich-Schiller-Gymnasium in Fellbach/Württ.

Nach meinem Grundwehrdienst bei der Bundeswehr begann ich im Herbst 1961 mit der zweijährigen Praktikantenzeit in der Kreuserschen Apotheke in Stuttgart. Im September 1963 bestand ich die Pharmazeutische Vorprüfung in Stuttgart.

Zum Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg, das ich im Sommer 1967 mit dem Staatsexamen beendete. Das anschließende Studium der Lebensmittelchemie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt schloß ich im November 1968 mit der Hauptprüfung für Lebensmittelchemiker ab.

Unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Möhrle begann ich im März 1969 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen mit der vorliegenden Arbeit und war gleichzeitig im Sommersemester als wissenschaftliche Hilfskraft tätig.

Die Arbeit "Dehydrierungsreaktionen an disubstituierten Benzol- und Indolderivaten" beendete ich im Sommersemester 1972 am Pharmazeutischen Institut der FU in Berlin, wohin ich Herrn Prof. Dr. H. Möhrle im Oktober 1969 gefolgt war. In dieser Zeit war ich als wissenschaftlicher Assistent in Pharmazeutischer Technologie angestellt.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Prof. Dr. H. Möhrle - die Herren Professoren und Dozenten Auterhoff, Diemair, Eiden, Frömming, Heidenreich, Lüttringhaus, Merz, Mohr, Pfeilsticker, Pohl, Preuß, Rosenstock, Schenk, Weisz, Wieland.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

